

Aus der Klinik und Poliklinik für Innerer Medizin A
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Markus M. Lerch)

der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Rezidivprophylaxe der Struma nach Operation – eine retrospektive Analyse

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
Medizinischen Fakultät
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
2007

vorgelegt von
Jens Volkmar
geb. am 28.3.1972
in Plauen

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer

1. Gutachter: PD Dr. H. Wallaschofski

2. Gutachter: Prof. Dr. T. Lohmann

Tag der Disputation: 9.Juni 2008

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungen	5
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	8
1. Einleitung	9
1.1. Struma	9
1.2. Jodmangel	12
1.3. Pathophysiologie	15
2. Aufgabenstellung	17
2.1. Fragen	17
2.2. Studiendesign	18
3. Patienten und Methoden	19
3.1. Patienten	19
3.1.1. Basisdaten	19
3.1.2. Einschlusskriterien	22
3.1.3. Ausschlusskriterien	22
3.2. Methoden	23
3.2.1. Schilddrüsenvolumenbestimmung	23
3.2.2. Schilddrüsenhormon- und TSH-Bestimmung	23
3.2.3. Statistik	24
4. Ergebnisse	25
4.1. Normalgroßes Schilddrüsenrestvolumen - Euthyreose	25
4.1.1. Schilddrüsenvolumen	25
4.1.2. TSH, T3, fT4	33
4.1.3. Knoten	38
4.2. Kleines Schilddrüsenrestvolumen – (subklinische) Hypothyreose	39
4.2.1. Schilddrüsenvolumen	39
4.2.2. TSH, T3, fT4	47
4.2.3. Knoten	50

5.	Diskussion	51
5.1.	Schilddrüsenvolumen	53
5.1.1.	Normalgroßes Schilddrüsenrestvolumen - Euthyreose	53
5.1.2.	Kleines Schilddrüsenrestvolumen – (subklinische) Hypothyreose	55
5.1.3.	Schilddrüsenvolumen und Patientenalter	59
5.1.4.	Schilddrüsenvolumen und Geschlecht	60
5.2.	TSH, T3, fT4	61
5.3.	Knoten	65
6.	Schlussfolgerung	67
7.	Zusammenfassung	69
8.	Literaturverzeichnis	71
	Eidesstattliche Erklärung	80
	Lebenslauf	81
	Danksagung	82

Abkürzungen

bFGF	basic fibroblast growth factor
EGF	epidermal growth factor
fT4	freies Thyroxin
IGF-I	insuline like growth factor I
IRMA	Immuno-Radiometrischer Assay
L-Thyroxin	Levothyroxin
MW	Mittelwert
n	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
RIA	Radio-Immuno-Assay
SD	Standardabweichung
SDV	Schilddrüsenvolumen
T3	Trijodthyronin
TGF β	transforming growth factor β
TSH	Thyreoidastimulierendes Hormon
vs	versus

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Schweregrade des endemischen Vorkommens der Struma	9
Tab. 2: Ultraschallbefunde nach Alter und Geschlecht. SHIP-Studie (76).	10
Tab. 3: Schweregrade des Jodmangels	13
Tab. 4: Charakterisierung der Patientengruppen	20
Tab. 5: Charakterisierung der Behandlungsgruppen	21
Tab. 6: SDV absolut (MW, SD, Median) und relativ zur Basisuntersuchung (%), Monoprophylaxe (Jodid), n=25. Normalgroßes SDV	25
Tab. 7: SDV (MW, SD, Median) und relativ zur Basisuntersuchung (%), Kombinationsprophylaxe (Jodid + L-Thyroxin), n=25. Normalgroßes SDV	26
Tab. 8: SDV (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Normalgroßes SDV	27
Tab. 9: SDV (MW) und relative Volumenänderung zur Basisuntersuchung. Vergleich hinsichtlich des Ausgangsvolumens innerhalb der Behandlungsgruppe, Monoprophylaxe (Jodid). Normalgroßes SDV	29
Tab. 10: SDV (MW) und relative Volumenänderung zur Basisuntersuchung. Vergleich hinsichtlich des Ausgangsvolumens innerhalb der Behandlungsgruppe, Kombinationsprophylaxe (Jodid + L-Thyroxin). Normalgroßes SDV	29
Tab. 11: SDV (MW), Vergleich hinsichtlich Geschlecht innerhalb der Behandlungsgruppen ($p > 0,05$). Normalgroßes SDV	30
Tab. 12: SDV (MW), Vergleich hinsichtlich Alter innerhalb der Behandlungsgruppen ($p > 0,05$). Normalgroßes SDV	32
Tab. 13: TSH, T3, fT4 (MW, SD, Median) im Verlauf, Monoprophylaxe (Jodid), n=25. Normalgroßes SDV	33

Tab. 14: TSH, T3, fT4 (MW, SD, Median) im Verlauf, Kombinationsprophylaxe (Jodid + L-Thyroxin), n=25. Normalgroßes SDV	34
Tab. 15: TSH (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Normalgroßes SDV	35
Tab. 16: T3 (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Normalgroßes SDV	36
Tab. 17: fT4 (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Normalgroßes SDV	37
Tab. 18: SDV absolut (MW, SD, Median) und relativ zur Basisuntersuchung (%), Monoprohylaxe (L-Thyroxin), n=20. Kleines SDV	39
Tab. 19: SDV absolut (MW, SD, Median) und relativ zur Basisuntersuchung (%), Kombinationsprophylaxe (Jodid + L- Thyroxin), n=23. Kleines SDV	40
Tab. 20: SDV (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Kleines SDV	41
Tab. 21: SDV (MW) und relativ zur Basisuntersuchung. Vergleich hinsichtlich des Ausgangsvolumens innerhalb der Behandlungsgruppe, Monoprohylaxe (L-Thyroxin). Kleines SDV	43
Tab. 22: SDV (MW) und relativ zur Basisuntersuchung. Vergleich hinsichtlich des Ausgangsvolumens innerhalb der Behandlungsgruppe, Kombinationsprophylaxe (Jodid + L- Thyroxin). Kleines SDV	43
Tab. 23: SDV (MW), Vergleich hinsichtlich Geschlecht innerhalb der Behandlungsgruppen ($p > 0,05$). Kleines SDV	44
Tab. 24: SDV (MW), Vergleich hinsichtlich Alter innerhalb der Behandlungsgruppen ($p > 0,05$). Kleines SDV	46
Tab. 25: TSH, T3, fT4 (MW, SD, Median) im Verlauf, Monoprohylaxe (L- Thyroxin), n=20. Kleines SDV	47
Tab. 26: TSH, T3, fT4 (MW, SD, Median) im Verlauf, Kombinationsprophylaxe (Jodid + L-Thyroxin), n=25. Kleines SDV	48
Tab. 27: TSH, T3, fT4 (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Kleines SDV	49

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Jodkonzentration im Urin in Westpommern, SHIP-Studie (76).	14
Abb. 2: Studiendesign	18
Abb. 3: SDV (MW, Median, max, min), Behandlungsgruppenvergleich. Normalgroßes SDV	27
Abb. 4: SDV-Änderung relativ zur Basisuntersuchung. Vergleich hinsichtlich des Ausgangsvolumens und der Rezidivprophylaxe. Normalgroßes SDV	28
Abb. 5: SDV (MW), Vergleich hinsichtlich Geschlecht innerhalb der Behandlungsgruppen ($p > 0,05$). Normalgroßes SDV	30
Abb. 6: SDV (MW), Vergleich hinsichtlich Alter innerhalb der Behandlungsgruppen ($p > 0,05$). Normalgroßes SDV	31
Abb. 7: TSH (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Normalgroßes SDV	35
Abb. 8: T3 (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Normalgroßes SDV	36
Abb. 9: fT4 (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Normalgroßes SDV	37
Abb. 10: SDV (MW, Median, max, min), Behandlungsgruppenvergleich. Kleines SDV.	41
Abb. 11: SDV-Änderung relativ zur Basisuntersuchung. Vergleich hinsichtlich des Ausgangsvolumens und der Rezidivprophylaxe. Kleines SDV	42
Abb. 12: SDV (MW), Vergleich hinsichtlich Geschlecht innerhalb der Behandlungsgruppen ($p > 0,05$). Kleines SDV	44
Abb. 13: SDV (MW), Vergleich hinsichtlich Alter innerhalb der Behandlungsgruppen ($p > 0,05$). Kleines SDV	45
Abb. 14: TSH, T3, fT4 (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Kleines SDV	49

1. Einleitung

1.1. Struma

Bei verschiedenen Lebewesen, z.B. Insekten und Vögeln, wird eine Aussackung der Speiseröhre als Kropf bezeichnet. Dieser dient als Nahrungsspeicher und kann oft als eine Vorwölbung am Hals gesehen werden. Die bei Menschen ebenfalls oft gefundene Vorwölbung am Hals wird ebenfalls als Kropf (lat. struma) bezeichnet. Es handelt sich um eine Vergrößerung der Schilddrüse (Frauen >18 ml, Männer >25 ml, Kinder/Jugendliche altersspezifisch). Struma ist lediglich die Bezeichnung der Vergrößerung des Organs, weder ein Rückschluss auf die Ursache noch auf die Schilddrüsenfunktion gehen daraus hervor. Mit 90% ist die überwiegende Ursache nach wie vor der alimentäre Jodmangel (40). Man spricht im Allgemeinen von einer endemischen Struma, wenn mehr als 10% der Bevölkerung eines Gebietes betroffen sind (Tab. 1). Ist dies nicht der Fall, werden die vorkommenden Strumen als sporadisch bezeichnet. Nach WHO-Empfehlungen wird der Schweregrad der Endemie anhand der Strumaprävalenz bestimmt, die durch Schilddrüsenvolumetrie bei Schulkindern ermittelt wird (81).

Tab. 1: Schweregrade des endemischen Vorkommens der Struma

Strumaprävalenz [%]	Schweregrad der Endemie
0 - 4,9	keine Endemie
5 - 19,9	mild
20 - 29,9	moderat
>30	schwer

In Deutschland wird von einer durchschnittlichen Strumaprävalenz von ca. 20-30% ausgegangen (31, 40). In neueren Untersuchungen im Rahmen des Schilddrüsen screenings „Initiative Papillon“ fanden sich bei 19% der untersuchten Freiwilligen eine Struma (mit oder ohne Knoten). Die Anzahl der Untersuchten mit Struma nahm dabei sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit dem Alter zu (60). Im Rahmen der SHIP-Studie fand sich bei Erwachsenen mit bisher nicht bekannter Schilddrüsenerkrankung, in 36% der Untersuchten eine Schilddrüsenvergrößerung, auch hier nahm der Anteil mit Struma im Alter zu (Tab. 2, 76).

Tab. 2: Ultraschallbefunde nach Alter und Geschlecht. SHIP-Studie (76).

Alter [Jahre]	Struma (n=1414)		Inhomogenes Echo (n=1389)		Knoten (n=791)	
	männl. (n=776) [%]	weibl. (n=638) [%]	männl. (n=600) [%]	weibl. (n=789) [%]	männl. (n=354) [%]	weibl. (n=437) [%]
20-24	6,1	10,1	8,1	12,6	4,7	1,3
25-29	21,4	21,1	13,5	18,2	6,5	9,4
30-34	31,2	30,2	16,4	30,0	5,8	10,0
35-39	39,2	33,3	18,5	29,5	10,4	11,5
40-44	44,3	38,8	21,5	40,4	16,9	22,8
45-49	47,3	36,2	29,0	44,1	14,8	19,2
50-54	38,5	27,8	34,6	43,9	18,4	23,5
55-59	37,7	42,7	34,6	56,1	18,9	26,0
60-64	52,3	38,4	37,6	58,3	28,4	38,4
65-69	47,3	42,3	45,2	70,0	26,1	45,4
70-74	42,9	49,5	46,6	61,0	28,8	52,4
75-79	42,2	53,2	43,7	62,8	25,2	47,9

In Abhängigkeit von Ursache, Größe der Struma und Alter des Patienten stehen drei verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung - medikamentös, chirurgisch, nuklearmedizinische Radiojodtherapie.

Die medikamentöse Therapie wird vor allem bei Patienten angewendet, wenn es sich um eine euthyreote Struma ohne nachweisbare Knoten handelt. Da mit zunehmendem Alter knotige Gewebeeränderungen in der Schilddrüse zunehmen kommt diese Therapie hauptsächlich bei jüngeren Patienten in Betracht. In den letzten Jahren hat sich eine Kombinationstherapie aus L-Thyroxin und Jodid mehr und mehr durchgesetzt, da nicht wie früher angenommen erhöhtes TSH sondern der intrathyreoidale Jodmangel die Hauptursache für die Strumaentstehung ist.

Die Schilddrüsenoperation wird bei mechanischen Komplikationen, Malignomverdacht und Autonomien angewendet. Das Resektionsausmaß richtet sich dabei nach dem individuellen Befund (48, 55). Die operative Therapie zählt in Deutschland zu den häufigsten operativen Eingriffen überhaupt, mit ca. 100000 Schilddrüsenoperationen jährlich steht Deutschland damit international an der Spitze. Operationen der Schilddrüse machen 5-20% der Eingriffe in allgemeinchirurgischen Abteilungen aus (27, 38).

Die Radiojodtherapie kommt hauptsächlich bei Patienten zum Einsatz, bei denen eigentlich eine Operationsindikation besteht, die Patienten die Operation jedoch ablehnen oder das Risiko zu groß ist. Auch bei Nichtansprechen auf medikamentöse Therapie oder Rezidivstrumen sowie bei Schilddrüsen mit autonomen Anteilen wird die Radiojodtherapie eingesetzt (48, 55).

Bei weiterhin vorliegendem Jodmangel als Ursache für die Struma, besteht in allen Fällen nach erfolgreicher Therapie die Notwendigkeit einer Rezidivprophylaxe. Ohne Prophylaxe wird die Rezidivprävalenz in der Literatur mit 20-80% angegeben (1, 18, 63, 67), dagegen finden sich in nur ca. 0-15% der Fälle Rezidivstrumen bei Patienten mit Rezidivprophylaxe (4, 32, 57, 82). In

Abhängigkeit der zugrundeliegenden Ursache der Struma und dem verbleibenden Schilddrüsenrestgewebe bzw. der Schilddrüsenfunktion erfolgt die Prophylaxe heute in Form von Jodid, L-Thyroxin oder einer Kombination aus beiden.

Durch neue Erkenntnisse der Pathophysiologie der Jodmangelstruma in den letzten zwei Jahrzehnten und bessere Ergebnisse der medikamentösen Strumabehandlung mit einer Kombination aus L-Thyroxin und Jod kam es ebenfalls zu einer Anwendung dieser Kombination bei der postoperativen Rezidivprophylaxe. Größter Diskussionspunkt ist dabei ab bzw. bis zu welchem Schilddrüsenrestvolumen eine Kombinationsprophylaxe einer Monotherapie überlegen ist.

In dieser Arbeit werden retrospektiv verschiedene Formen der Rezidivprophylaxe bei Jodmangelstrumen nach Operation verglichen. Die Ergebnisse werden mit bisher bestehenden Empfehlungen verglichen. Ziel ist die Optimierung der sekundären Prophylaxemaßnahmen bei endemischer Jodmangelstruma.

1.2. Jodmangel

Die zu geringe Zufuhr des Spurenelementes Jod mit der Nahrung ist ein weltweites Problem, nach WHO-Angaben fand sich 1999 in 130 von 191 Staaten der Welt ein Jodmangel. Jod ist Hauptbestandteil der Schilddrüsenhormone und somit unerlässlich für die hormonelle Steuerung. Folgen des Jodmangels im Erwachsenenalter sind die endemische Struma (40), Hypothyreose und erhöhte Empfindlichkeit gegenüber radioaktiver Strahlung. Im Kinder- und Jugendalter kann es zu geistiger und physischer Unterentwicklung kommen. Bei Schilddrüsenhormonmangel von Neugeborenen sind geistige Behinderung und bei unerkannten Fällen Kretinismus möglich. Durch gezielte Präventionsmaßnahmen (Aufklärung,

Verwendung von Jodsalz im Haushalt und bei industriell hergestellten Lebensmitteln) wird weltweit versucht, den Jodmangel zu bekämpfen.

Ein evtl. bestehender Jodmangel wird durch die Jodkonzentration oder Jodausscheidung im Urin ($\mu\text{g}/\text{dl}$ bzw. $\mu\text{g}/\text{l}$ oder $\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin) ermittelt und wird nach WHO Empfehlung in drei Schweregrade eingeteilt (81).

Tab. 3: Schweregrade des Jodmangels

Jodkonzentration [$\mu\text{g}/\text{dl}$ ($\mu\text{g}/\text{l}$)]	Schweregrad		Jodausscheidung [$\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin]
10 - 20 (1 - 2)	kein Jodmangel		>100
5 - 9,9 (0,5 - 0,99)	mild	Grad I	50 - 100
2 - 4,9 (0,2 - 0,49)	moderat	Grad II	25 - 50
<2 (<0,2)	schwer	Grad III	<25

Ob als Maß für die Jodversorgung die Jodkonzentration oder die Jodausscheidung verwendet werden sollte wird diskutiert. Bei Verwendung der Jodausscheidung (Jod-Kreatinin-Quotient) muss vor allem im Kinder- und Jugendalter die altersabhängige Kreatininausscheidung mit alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten verwendet werden (1, 7, 52, 61, 78).

Deutschland ist Jodmangelendemiegebiet (29, 46, 49, 48). Die Umsetzung von Präventivmaßnahmen (49, 50) erfolgte in den zwei deutschen Staaten bis 1990 unterschiedlich. Durch eine bessere Gesetzgebung zeigt sich seit 1993 eine deutliche Verbesserung der Jodversorgung in Gesamtdeutschland, aber noch 1999 fand sich Deutschland auf der Liste der Länder mit zu geringer Jodzufuhr. Die große gesamtgesellschaftliche Bedeutung des Jodmangels zeigen auch Berechnungen, nach denen sich die geschätzten volkswirtschaftlichen Kosten der Folgen des Jodmangels in Deutschland 2000/2001 auf ca. 2 Milliarden DM beliefen (72). Erst im Jahr 2002 zählt die

Bundesrepublik zu den 14 von 31 west- und mitteleuropäischen Staaten mit ausreichender Jodzufuhr (13).

In Westpommern stieg von 1994 bis 1999 bei Jugendlichen die Jodkonzentration im Urin von 6,0 µg/dl auf 9,9 µg/dl (50). In der SHIP-Studie konnte man für den Untersuchungszeitraum 1997-2001 in der Bevölkerung eine Jodkonzentration im Urin von 12,4 µg/dl nachweisen, wodurch die Region nicht mehr zu den Jodmangelgebieten zu rechnen ist (Abb. 1, 76).

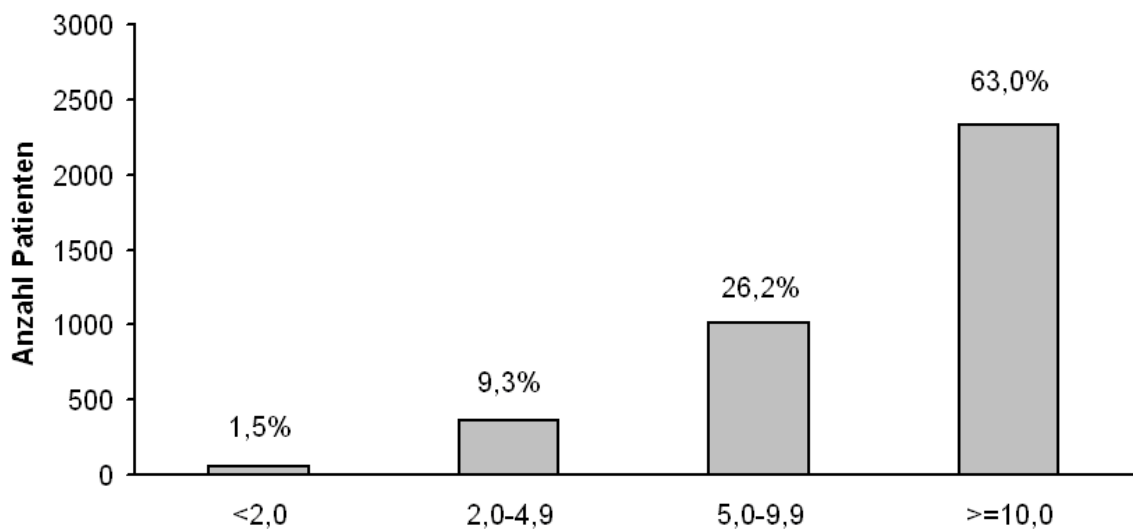


Abb. 1: Jodkonzentration im Urin in Westpommern, SHIP-Studie (76).

Die Akzeptanz von Jodsalz in deutschen Haushalten unterschreitet mit ca. 80% noch deutlich die von der WHO empfohlene Akzeptanz von mindestens 90% als ein Kriterium für eine effiziente Jodversorgung (50, 81). Neben der Verbesserung der allgemeinen Jodprophylaxe ist auch weiterhin die Verbesserung der Jodversorgung bei besonderen Personengruppen wie Säuglingen, Jugendlichen, Schwangeren und Stillenden unbedingt noch erforderlich (10, 50, 62). Die Empfindlichkeit gegenüber Jodmangel ist in der Periode etwa vom zweiten Trimenon der Schwangerschaft bis ca. zum dritten Jahr nach der Geburt am höchsten (12, 14).

1.3. Pathophysiologie

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde das Wissen über die Pathogenese der Jodmangelstruma um wesentliche Kenntnisse erweitert. Die bis dahin vorherrschende und akzeptierte Meinung bestand in der Annahme, dass ein verstärkter TSH-Einfluß auf die Schilddrüse den Hauptmechanismus der Schilddrüsenvergrößerung darstellt. Bei Jodmangel kommt es zur verminderten Produktion von Schilddrüsenhormonen. Dies führt über den hypothalamisch-hypophysären Rückkopplungseffekt zu einem erhöhten TSH-Spiegel, der in der Schilddrüse zunächst eine Vergrößerung (Hypertrophie) und Funktionssteigerung der Thyreozyten bewirkt und bei weiterem Fortbestehen auch zu einer Vermehrung der Thyreozyten im Follikelepithel führt (Hyperplasie). Außerdem soll das Verhältnis der Schilddrüsenhormonproduktion zugunsten des peripher aktiveren T3 verschoben sein (8, 39, 40). Aus diesen Kenntnissen leiteten sich die Therapieempfehlungen der Struma ab – die TSH-suppressive Gabe von L-Thyroxin um den TSH-Reiz zu minimieren.

Dieses Modell wurde hauptsächlich durch zwei Tatsachen infrage gestellt. Zum einen kam es bei Tierversuchen nicht zu einer Schilddrüsenvolumenzunahme bei TSH-Applikation und zum anderen fanden sich bei Patienten mit größerem SDV im Jodmangelendemiegebiet keine erhöhten TSH-Spiegel im Vergleich mit Patienten mit kleinerem SDV bei ausreichender Jodversorgung (8, 29).

Die Forschungen der letzten beiden Jahrzehnte konnten zeigen, dass nicht TSH den Hauptfaktor für das Schilddrüsenwachstum darstellt sondern ein Gleichgewicht zwischen wachstumsfördernden Faktoren (growth factors) und wachstumshemmenden Faktoren (Jodlipide, 25). Diese Faktoren sind jodabhängig und werden nur teilweise sekundär durch TSH reguliert.

Zumindest für einen Teil der Wachstumsfaktoren ist nachgewiesen, dass sie durch Jodid gehemmt werden (36, 74). Nach derzeitigem Kenntnisstand sind neben dem wichtigsten Wachstumsfaktor IGF-I (insuline like growth factor I) auch bFGF (basic fibroblast growth factor), EGF (epidermal growth factor) und TGF β (transforming growth factor β) von Bedeutung (25, 40). Das Vorkommen der Wachstumsfaktoren ist nicht organspezifisch, sie werden jedoch lokal reguliert und wirken ebenso vorwiegend lokal. Die Wachstumsrate der normalen Schilddrüse ist sehr gering, die proliferativen Wachstumsfaktoren finden sich in sehr niedrigen Spiegeln (9, 15, 75). IGF-I ist zu einem großen Teil für die Schilddrüsenhyperplasie verantwortlich und wird durch TSH induziert. Ein normaler Jodgehalt der Schilddrüse verhindert jedoch die IGF-I-Expression und damit die Hyperplasie. Durch alleinigen TSH-Einfluß kommt es daher bei normalem Jodgehalt nicht zur Hyperplasie (25, 36).

Jodlipide (Jodlaktone, Jodaldehyde) sind als wachstumshemmende Faktoren die Gegenspieler der Wachstumsfaktoren und Jod ist ein Bestandteil dieser organischen Verbindungen. Es konnte im Tierexperiment gezeigt werden, dass Jodlaktone die wachstumsfaktorinduzierte Hyperplasie inhibieren und teilweise sogar zu einer Verminderung der Zellzahl führen (58, 59).

Bei Jodmangel kommt es zu einer verstärkten Expression von Wachstumsfaktoren, zum einen durch das Fehlen der hemmenden Wirkung von Jod direkt und zum anderen durch die fehlende Hemmung der Jodlipide. Durch dieses Modell der Pathogenese der Jodmangelstruma wird gleichzeitig die Effektivität und Kausalität der Jodtherapie erklärt.

2. Aufgabenstellung

In der vorliegenden retrospektiven Analyse werden unterschiedliche Formen der Strumarezidivprophylaxe nach Schilddrüsenoperation wegen Jodmangelstruma auf ihre Effektivität hinsichtlich des Schilddrüsenvolumens untersucht. Verglichen werden alleinige Jodidprophylaxe vs Kombinationspräparat bzw. alleinige L-Thyroxinprophylaxe vs Kombinationspräparat in Abhängigkeit vom postoperativen Schilddrüsenrestvolumen.

2.1. Fragen

- Ist die Prophylaxe mit einem Kombinationspräparat der Prophylaxe mit einem Monopräparat in der jeweiligen Gruppe überlegen?
 - o Gibt es Vorteile der Kombinationsprophylaxe gegenüber Jodid bei normal großem Schilddrüsenrest?
 - o Gibt es Vorteile der Kombinationsprophylaxe gegenüber L-Thyroxin bei kleinem Schilddrüsenrest?
 - o Gibt es eine Beziehung zwischen SDV zu Beginn der Prophylaxe und dem Verlauf des SDV?
 - o Gibt es eine Beziehung zwischen Geschlecht, Schilddrüsenvolumen und Art der Rezidivprophylaxe?
 - o Gibt es eine Beziehung zwischen Patientenalter, Schilddrüsenvolumen und Art der Rezidivprophylaxe?
- Wie verhalten sich TSH-Spiegel und Schilddrüsenhormone unter den verschiedenen Prophylaxeformen?
- Gibt es eine Beziehung zwischen Größe und Anzahl auftretender Knoten während der Prophylaxe und der Art der Prophylaxe?

2.2. Studiendesign

Die Daten der Patienten wurden retrospektiv analysiert. Entsprechend dem Schilddrüsenrestvolumen bei der Basisuntersuchung wurden sie zwei Gruppen zugeordnet:

Gruppe 1: Euthyreose - normal großes Restvolumen (8,0 - 16,0 ml)

Gruppe 2: Hypothyreose - kleines Restvolumen (3,0 - 7,9 ml).

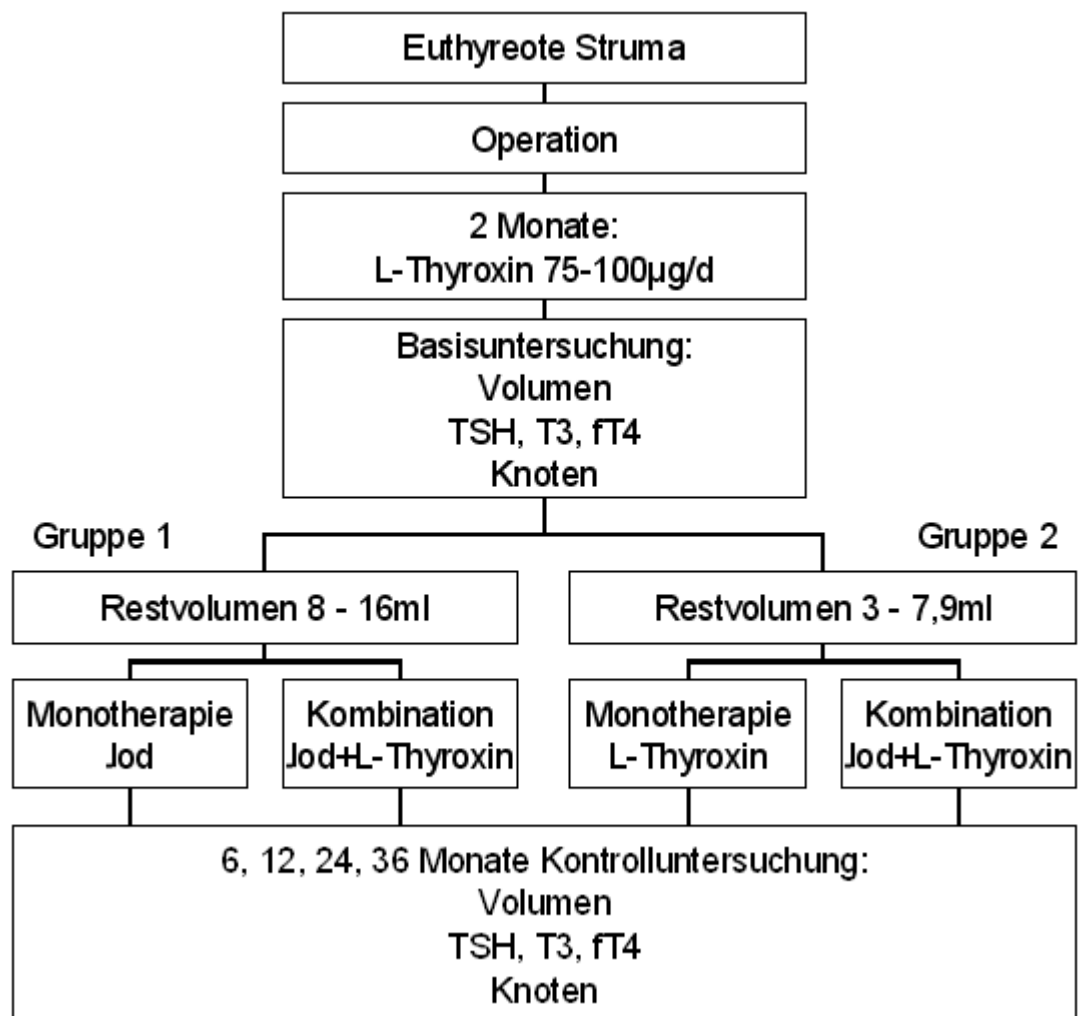


Abb. 2: Studiendesign

3. Patienten und Methoden

3.1. Patienten

Die Patientendaten stammen aus der Poliklinik der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten der Klinik für Innere Medizin A der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald (EMAU), in der Patienten nach Strumaoperation weiterbetreut wurden.

Es wurden insgesamt Daten von 93 Patienten analysiert, die im Rahmen einer postoperativen Basisuntersuchung ambulant registriert wurden. Es fanden sich 72 Frauen und 21 Männer, das Durchschnittsalter betrug 42 Jahre.

Die Behandlung nach Schilddrüsenoperation an der EMAU erfolgte nach folgendem Schema. In den ersten zwei postoperativen Monaten erhielten die Patienten L-Thyroxin 75-100 µg/d. Zwei Monate nach OP erfolgte eine Basisuntersuchung (Sonografie, TSH, T3, fT4) nach der die Art der weiteren Prophylaxe festgelegt wurde. Patienten mit normalgroßem SDV erhielten eine Jodidmonotherapie oder die Kombinationsprophylaxe (Jodid + L-Thyroxin). Die Patienten mit relativ kleinem SDV erhielten dagegen L-Thyroxin als Monotherapie oder ebenfalls die Kombinationsprophylaxe. Zielwert bei L-Thyroxinbehandlung war ein niedrig normaler TSH-Wert. Danach erfolgten Kontrolluntersuchungen nach einem halben Jahr und dann jährlich mit Erhebung der gleichen Parameter wie bei der Basisuntersuchung.

3.1.1. Basisdaten

Bei der Basisuntersuchung zwei Monate postoperativ unterschieden sich die Gruppen nicht hinsichtlich Geschlecht, Alter, fT4 und T3. SDV und TSH waren in beiden Gruppen verschieden (Tab. 4).

Tab. 4: Charakterisierung der Patientengruppen

	Einheit	Gruppe 1	Gruppe 2	p
Patienten	n	50	43	
männl. / weibl.	n	11 / 39	10 / 33	n.s.
Alter [Jahre]	range	20 - 62	21 - 64	n.s.
	MW ± SD	40 ± 12	43 ± 12	
	Median	39	43	
SDV [ml]	range	9,0 - 15,3	3,3 - 7,9	<0,005
	MW ± SD	11,2 ± 1,6	6,0 ± 1,2	
	Median	11,1	6,5	
TSH [mU/l]	range	0,4 - 2,1	0,4 - 2,7	<0,005
	MW ± SD	1,0 ± 0,4	1,4 ± 0,6	
	Median	1,0	1,3	
T3 [nmol/l]	range	1,5 - 2,5	1,4 - 2,7	n.s.
	MW ± SD	2,0 ± 0,3	2,0 ± 0,3	
	Median	2,0	2,0	
fT4 [pmol/l]	range	11,9 - 25,0	11,0 - 25,0	n.s.
	MW ± SD	19,0 ± 4,1	18,6 ± 4,4	
	Median	19,4	18,5	

In den Behandlungsgruppen der beiden Patientengruppen unterschieden sich die Patienten nicht signifikant ($p > 0,01$, Tab. 5).

Tab. 5: Charakterisierung der Behandlungsgruppen

Parameter	Einheit	Gruppe 1		Gruppe 2	
		Monoth.	Kombinat.	Monoth.	Kombinat.
Patienten	n	25	25	20	23
männl. / weibl.	n	5 / 20	6 / 19	4 / 16	6 / 17
Alter [Jahre]	range	20 - 60	22 - 62	24 - 63	21 - 64
	MW \pm SD	40 \pm 12	41 \pm 12	44 \pm 12	42 \pm 12
	Median	40	39	44	43
SDV [ml]	range	9,1 - 15,3	9,0 - 15,0	3,5 - 7,9	3,3 - 7,8
	MW \pm SD	11,3 \pm 1,7	11,1 \pm 1,6	6,2 \pm 1,2	5,9 \pm 1,3
	Median	11,2	11,0	6,6	5,9
TSH [mU/l]	range	0,5 - 2,0	0,4 - 2,1	0,4 - 2,5	0,7 - 2,7
	MW \pm SD	1,0 \pm 0,3	1,1 \pm 0,4	1,4 \pm 0,7	1,4 \pm 0,6
	Median	1,0	1,0	1,4	1,2
T3 [nmol/l]	range	1,5 - 2,5	1,5 - 2,5	1,6 - 2,7	1,4 - 2,7
	MW \pm SD	2,0 \pm 0,3	2,0 \pm 0,3	2,0 \pm 0,3	2,0 \pm 0,4
	Median	2,0	2,0	2,0	1,9
fT4 [pmol/l]	range	11,9 - 25	12,0 - 24,5	11,9 - 24,7	11,0 - 25,0
	MW \pm SD	18,9 \pm 4,4	19,1 \pm 3,9	18,7 \pm 4,2	18,5 \pm 4,7
	Median	19,0	19,8	18,1	19,0

3.1.2. Einschlusskriterien

Patienten mit folgenden Kriterien wurden in die Analyse eingeschlossen:

- Schilddrüsen-OP wegen Jodmangelstruma
- Präoperative Euthyreose
- Alter: 20-65 Jahre
- Kontrolluntersuchungen mindestens 3 Jahre

3.1.3. Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien galten als Ausschlusskriterien:

- Funktionelle Autonomien
- Autoimmunerkrankung der Schilddrüse
- L-Thyroxindosis ab 125 µg/d
- Schwangerschaft
- Alkoholismus
- Erkennbare Compliancestörung
- Schwere Begleiterkrankungen
- Medikamente, die die L-Thyroxinresorption stören (z.B. Kalzium, Cholestyramin, Eisen)

3.2. Methoden

3.2.1. Schilddrüsenvolumenbestimmung

Für die Ultraschalluntersuchung stand ein 7,5 MHz Schallkopf der Firma Picker zur Verfügung, die Untersuchung wurde im Real-Time Verfahren durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte am liegenden Patienten bei retroflektiertem Kopf (Halsrolle). Zur Volumetrie wurden die größten Längs-, Quer- und Tiefendurchmesser der Schilddrüsenlappen erfasst. Die Messungen wurden stets von den gleichen Untersuchern (Anzahl: 2) durchgeführt. Langjährige gemeinsame Erfahrungheit gewährleisteten einen geringen, wenn auch nicht vernachlässigbaren untersucherabhängigen Fehler, der in der Literatur mit 10-30% angegeben wird (64). Das Gesamtvolumen der Schilddrüse wurde aus der Summe der Lappenvolumina bestimmt, die wiederum einzeln nach der Formel des Rotationsellipsoid Volumen (cm^3) = Länge x Breite x Dicke (cm) x 0,479 berechnet wurden.

3.2.2. Schilddrüsenhormon- und TSH-Bestimmung

Die Schilddrüsenhormon- und TSH-Bestimmung erfolgte im radiochemischen Labor der Klinik für Nuklearmedizin der EMAU (Direktor: Prof. Dr. med. habil. Kirsch) mit Testkit-Bestecks der Firma Henning, Berlin.

TSH	RIA	TSH-IRMAclon	0,3 - 4,0 mU/l
T3	RIA	DYNO-Test T3	1,5 - 4,0 nmol/l
fT4	RIA	DYNO-Test fT4	10,0 - 25,0 pmol/l

3.2.3. Statistik

Die Datenerfassung und statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe von Excel der Firma Microsoft und des Statistikpakets der Firma SPSS durchgeführt. Es kamen der Mann-Whitney-U-Test für Zwischengruppenvergleiche, der Wilcoxon-Rangtest für die Analyse von Verlaufsparemtern und der Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung. Signifikante Differenzen wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 1% angenommen ($p < 0,01$). Irrtumswahrscheinlichkeiten von unter 0,5% ($p < 0,005$) wurden als statistisch hochsignifikant angenommen, bei $p < 0,05$ wurde von einem Trend ausgegangen.

4. Ergebnisse

4.1. Normalgroßes Schilddrüsenrestvolumen - Euthyreose

4.1.1. Schilddrüsenvolumen

Bei den Patienten, die eine Monotherapie mit Jodid als Prophylaxe erhielten, war das postoperative SDV $11,3 \pm 1,7$ ml. Nach sechs Monaten kam es zu einer geringen, nichtsignifikanten Abnahme des Volumens auf $11,1 \pm 1,5$ ml, was einer relativen Abnahme um 2% entspricht. Nach einem Jahr zeigte sich eine Vergrößerung des Restgewebes auf $11,9 \pm 1,6$ ml, diese relative Zunahme um 6% verglichen mit dem postoperativen Restgewebe ist signifikant. Zwei Jahre postoperativ fand sich ein Volumen von $12,2 \pm 1,5$ ml, entsprechend einer 9%igen Volumenzunahme zur Ausgangsgröße. Nach drei Jahren kam es zu keiner weiteren Änderung des Volumens, die relative Änderung verglichen mit dem postoperativen Ausgangsvolumen erwies sich als 8%ige hochsignifikante Volumenzunahme.

Die absolute sowie relative Volumenzunahme zwischen einem halben und einem Jahr ist signifikant, sie bleibt unter Jodidmonotherapie im weiteren Beobachtungszeitraum in einem signifikanten Niveau bestehen (Tab. 6).

Tab. 6: SDV absolut (MW, SD, Median) und relativ zur Basisuntersuchung (%), Monoprophylaxe (Jodid), n=25. Normalgroßes SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
SDV MW [ml]	11,3	11,1	11,9	12,2	12,2
SD (Median)	$\pm 1,7$ (11,2)	$\pm 1,5$ (11,0)	$\pm 1,6$ (11,5)	$\pm 1,5$ (12,0)	$\pm 1,5$ (12,0)
SDV-Änderung		-2%	6%	9%	8%
Signifikanz		n.s.	<0,01	<0,005	<0,005

Bei der Patientengruppe mit Kombinationstherapie betrug das SDV zur Basisuntersuchung $11,1 \pm 1,6$ ml. Sechs Monate postoperativ fand sich eine geringe, nichtsignifikante Vergrößerung des Restgewebes um 3% auf $11,4 \pm 1,9$ ml. Nach insgesamt einem Jahr kam es zu einer deutlichen und hochsignifikanten Abnahme des Volumens auf $9,3 \pm 1,5$ ml, was einer relativen Abnahme zum Ausgangsvolumen um 17% entspricht. Im Verlauf des zweiten postoperativen Jahres kam es zu einer weiteren signifikanten Verringerung des Schilddrüsenrestgewebes auf $8,9 \pm 1,5$ ml, verglichen mit der Schilddrüsengröße zur Basisuntersuchung um 20%. Im dritten Jahr kam es wieder zu einer Vergrößerung der Schilddrüse auf $9,1 \pm 1,5$ ml, diese ist jedoch nicht signifikant.

Die relative Abnahme des SDV um 18% unter Kombinationstherapie ist nach drei Jahren hochsignifikant, die Abnahme erfolgt zwischen sechstem Monat und zweitem Jahr postoperativ (Tab. 7).

Tab. 7: SDV (MW, SD, Median) und relativ zur Basisuntersuchung (%), Kombinationsprophylaxe (Jodid + L-Thyroxin), n=25. Normalgroßes SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
SDV MW [ml]	11,1	11,4	9,3	8,9	9,1
SD (Median)	$\pm 1,6$ (11,0)	$\pm 1,9$ (11,5)	$\pm 1,5$ (9,0)	$\pm 1,5$ (8,5)	$\pm 1,5$ (9,0)
SDV-Änderung		3%	-17%	-20%	-18%
Signifikanz		n.s.	<0,005	<0,005	<0,005

Im Vergleich beider Behandlungsgruppen findet sich ab einem Jahr nach der Operation ein hochsignifikant kleineres Schilddrüsenrestvolumen bei den Patienten, die als Rezidivprophylaxe ein Kombinationspräparat erhielten (Abb. 3, Tab. 8).

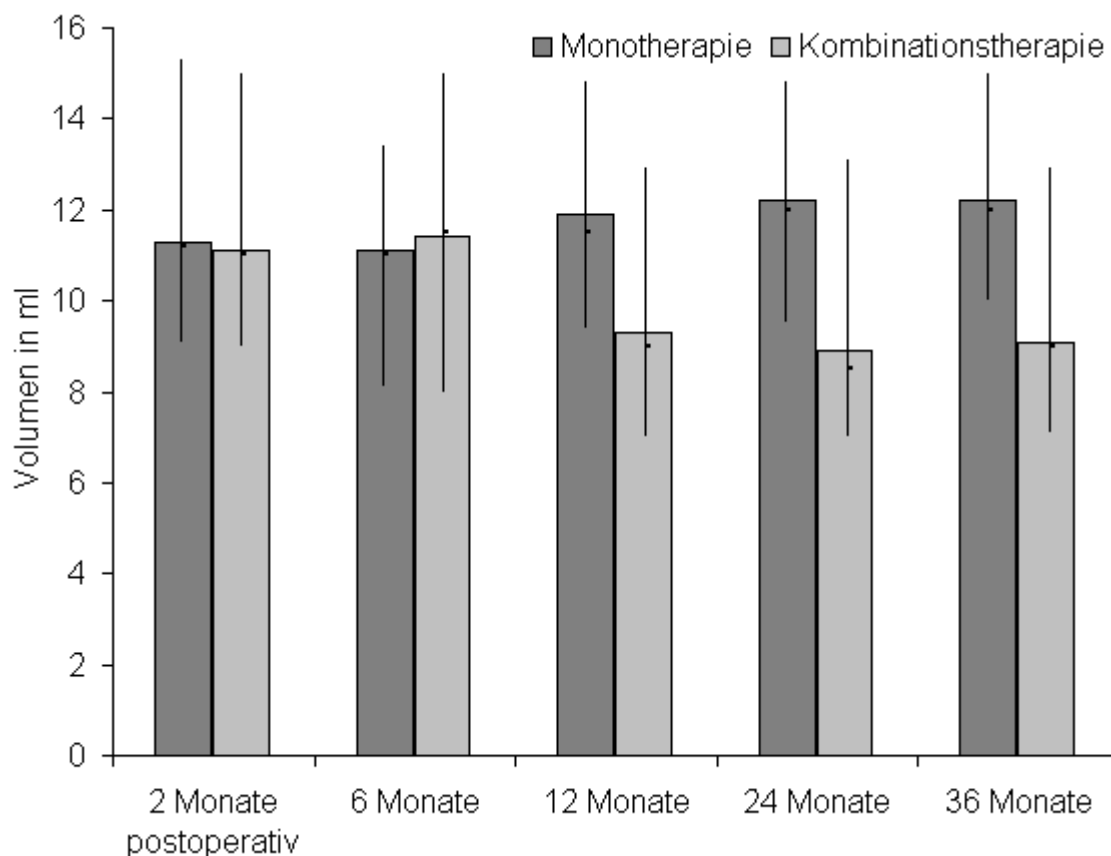


Abb. 3: SDV (MW, Median, max, min), Behandlungsgruppenvergleich. Normalgroßes SDV

Tab. 8: SDV (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Normalgroßes SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
SDV MW [ml]					
Jodid	11,3	11,1	11,9	12,2	12,2
Kombination	11,1	11,4	9,3	8,9	9,1
Signifikanz	n.s.	n.s.	<0,005	<0,005	<0,005

Bei Unterteilung der Behandlungsgruppen nach dem Ausgangsvolumen in Patienten mit größerem Restvolumen (≥ 12 ml) und Patienten mit kleinerem Restvolumen (< 12 ml) fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der relativen Volumenänderung. Bei Monotherapie kam es zu einer Volumenzunahme (Tab. 9) und bei Kombinationstherapie zu einer Volumenabnahme (Abb. 4, Tab. 10).

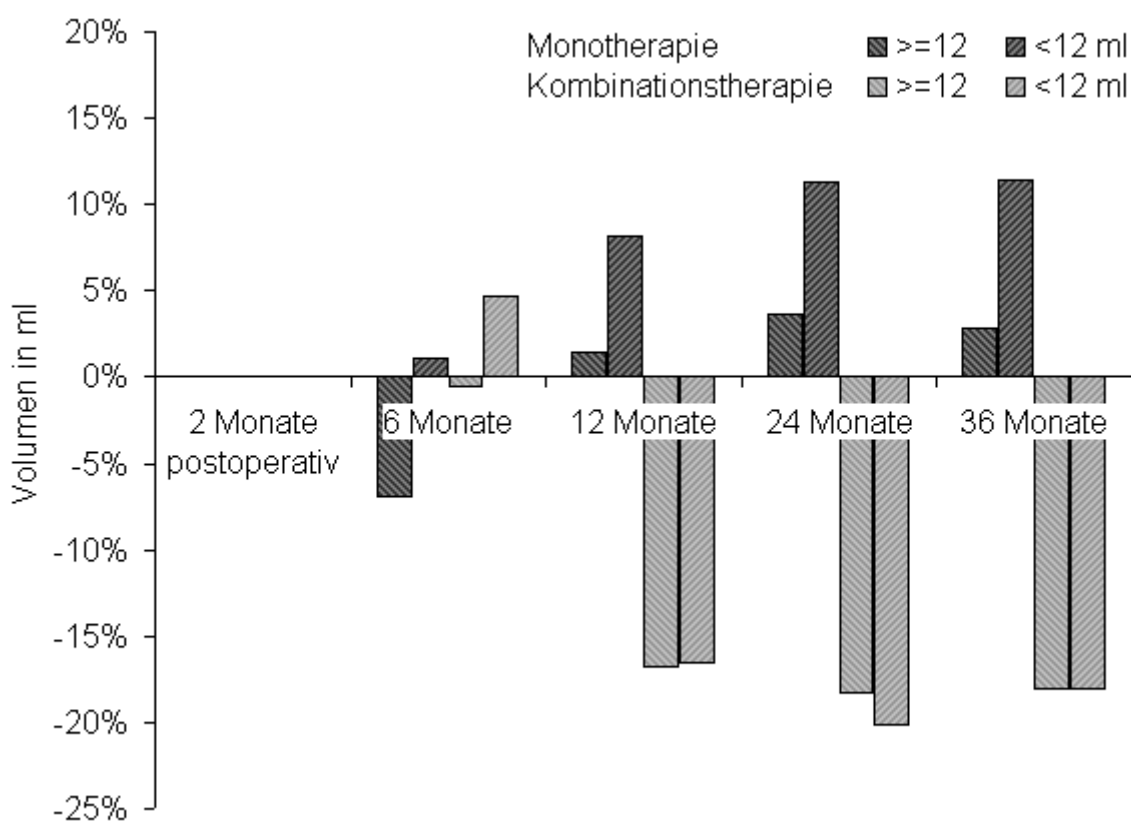


Abb. 4: SDV-Änderung relativ zur Basisuntersuchung. Vergleich hinsichtlich des Ausgangsvolumens und der Rezidivprophylaxe. Normalgroßes SDV

Tab. 9: SDV (MW) und relative Volumenänderung zur Basisuntersuchung. Vergleich hinsichtlich des Ausgangsvolumens innerhalb der Behandlungsgruppe, Monoprophylaxe (Jodid). Normalgroßes SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
SDV MW [ml]					
SDV \geq 12	13,2	12,2	13,3	13,6	13,5
SDV $<$ 12	10,3	10,4	11,1	11,4	11,5
SDV-Änderung					
SDV \geq 12		-7%	1%	4%	3%
SDV $<$ 12		1%	8%	11%	11%
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 10: SDV (MW) und relative Volumenänderung zur Basisuntersuchung. Vergleich hinsichtlich des Ausgangsvolumens innerhalb der Behandlungsgruppe, Kombinationsprophylaxe (Jodid + L-Thyroxin). Normalgroßes SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
SDV MW [ml]					
SDV \geq 12	13,0	12,9	10,8	10,6	10,7
SDV $<$ 12	10,2	10,7	8,5	8,2	8,4
SDV-Änderung					
SDV \geq 12		-1%	-17%	-18%	-18%
SDV $<$ 12		5%	-17%	-20%	-18%
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Es fand sich in keiner der beiden Behandlungsgruppen ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied hinsichtlich des SDV (Abb. 5, Tab. 11).

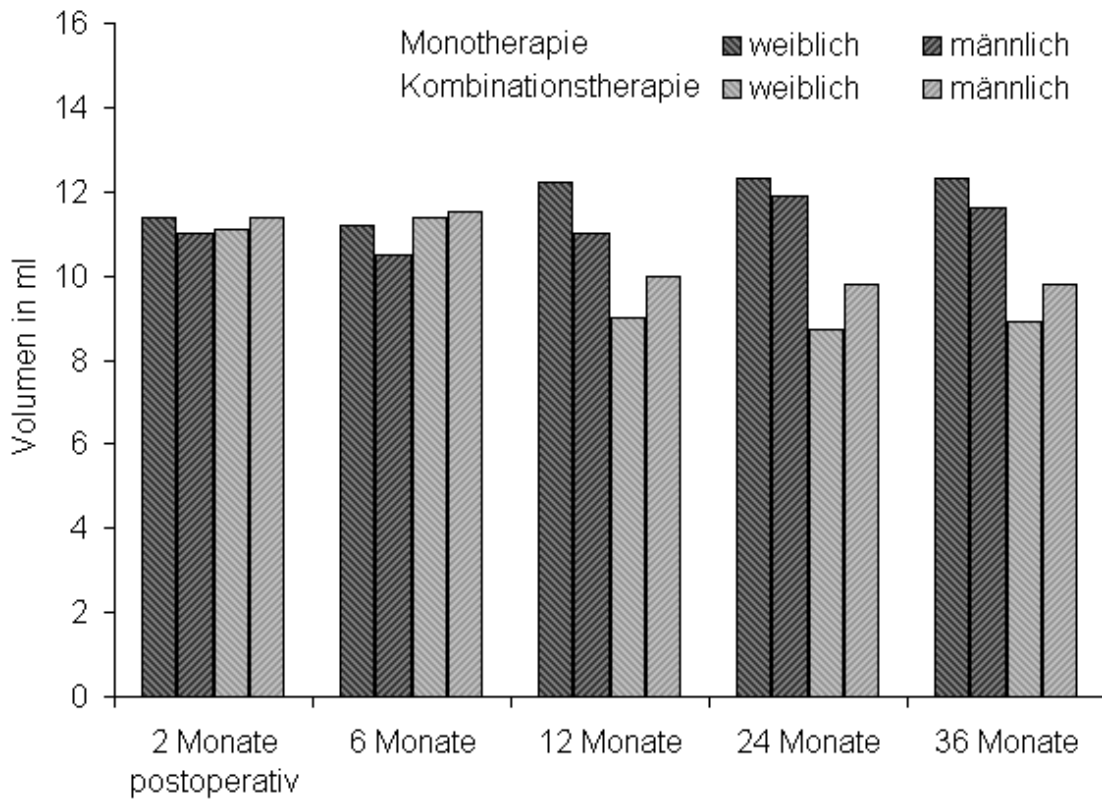


Abb. 5: SDV (MW), Vergleich hinsichtlich Geschlecht innerhalb der Behandlungsgruppen ($p > 0,05$). Normalgroßes SDV

Tab. 11: SDV (MW), Vergleich hinsichtlich Geschlecht innerhalb der Behandlungsgruppen ($p > 0,05$). Normalgroßes SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
SDV MW [ml]					
Monotherapie					
weiblich	11,4	11,2	12,2	12,3	12,3
männlich	11,0	10,5	11,0	11,9	11,6
SDV MW [ml]					
Kombination					
weiblich	11,1	11,4	9,0	8,7	8,9
männlich	11,4	11,5	10,0	9,8	9,8

Weder in der Behandlungsgruppe mit alleiniger Jodidprophylaxe noch in der Gruppe mit Kombinationsprophylaxe fand sich ein signifikanter Unterschied des SDV in verschiedenen Altersklassen (Abb. 6, Tab. 12).

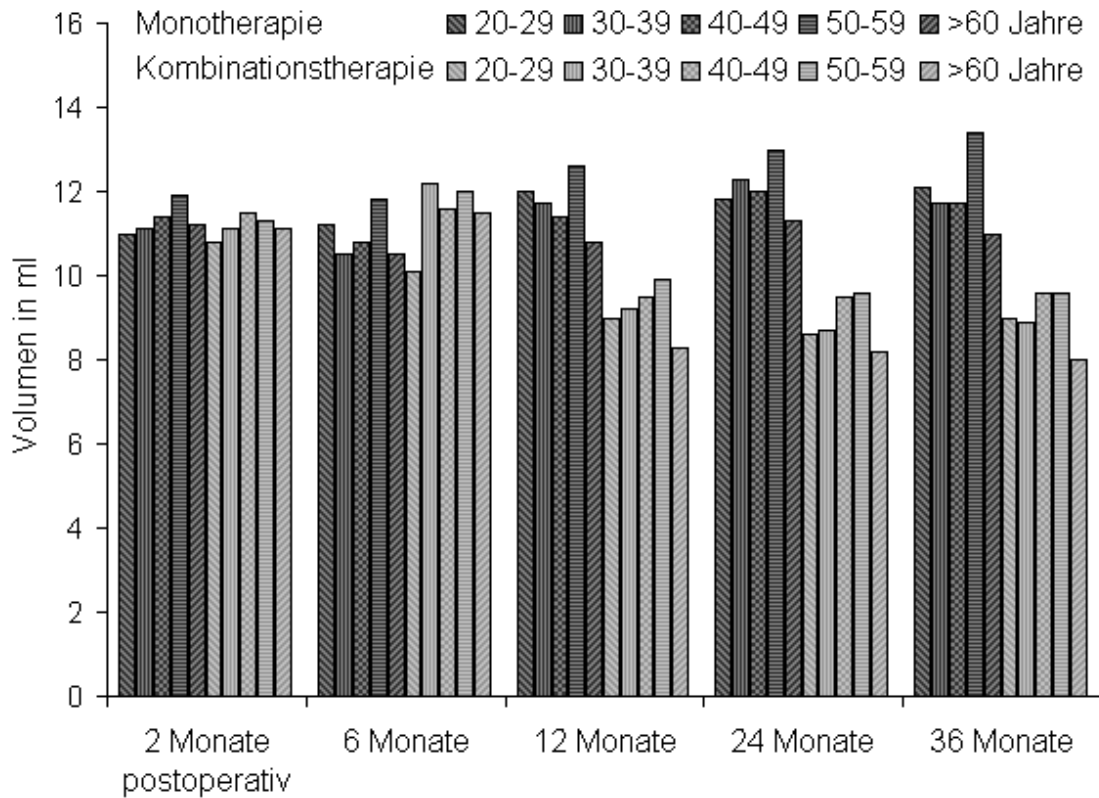


Abb. 6: SDV (MW), Vergleich hinsichtlich Alter innerhalb der Behandlungsgruppen ($p > 0,05$). Normalgroßes SDV

Tab. 12: SDV (MW), Vergleich hinsichtlich Alter innerhalb der Behandlungsgruppen ($p > 0,05$). Normalgroßes SDV

	n	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
SDV MW [ml]						
Monotherapie						
20-29 Jahre	7	11,0	11,2	12,0	11,8	12,1
30-39 Jahre	5	11,1	10,5	11,7	12,3	11,7
40-49 Jahre	6	11,4	10,8	11,4	12,0	11,7
50-59 Jahre	6	11,9	11,8	12,6	13,0	13,4
>60 Jahre	1	11,2	10,5	10,8	11,3	11,0
SDV MW [ml]						
Kombination						
20-29 Jahre	7	10,8	10,1	9,0	8,6	9,0
30-39 Jahre	7	11,1	12,2	9,2	8,7	8,9
40-49 Jahre	5	11,5	11,6	9,5	9,5	9,6
50-59 Jahre	4	11,3	12,0	9,9	9,6	9,6
>60 Jahre	2	11,1	11,5	8,3	8,2	8,0

4.1.2. TSH, T3, fT4

Der durchschnittliche TSH-Spiegel der mit Jodid als Monotherapie behandelten Patienten lag zwei Monate postoperativ bei $1,0 \pm 0,3$ mU/l, stieg nach sechs Monaten hochsignifikant auf $1,8 \pm 0,4$ mU/l an, änderte sich im weiteren Verlauf nicht signifikant und fand sich nach drei Jahren unverändert.

Nach sechs Monaten kam es zu einem hochsignifikanten T3-Abfall von $2,0 \pm 0,3$ mU/l auf $1,8 \pm 0,3$ mU/l. Der Spiegel unterschied sich aber nach drei Jahren mit $1,9 \pm 0,4$ mU/l nicht mehr signifikant zum postoperativen Wert.

Bezüglich des fT4 Spiegels fand sich im zweiten Jahr eine statistisch hochsignifikante Abnahme von $18,4 \pm 3,2$ pmol/l auf $17,4 \pm 2,9$ pmol/l. Die Abnahme nach drei Jahren verglichen mit dem Ausgangswert erwies sich lediglich als statistischer Trend mit $p=0,016$ (Tab. 13).

Tab. 13: TSH, T3, fT4 (MW, SD, Median) im Verlauf, Monoprophylaxe (Jodid), n=25. Normalgroßes SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
TSH MW [mU/l]	1,0	1,8	1,8	1,9	1,8
SD (Median)	$\pm 0,3$ (1,0)	$\pm 0,4$ (1,9)	$\pm 0,5$ (1,9)	$\pm 0,5$ (2,0)	$\pm 0,4$ (1,9)
Signifikanz		<0,005	n.s.	n.s.	n.s.
T3 MW [nmol/l]	2,0	1,8	1,8	1,8	1,9
SD (Median)	$\pm 0,3$ (2,0)	$\pm 0,3$ (1,8)	$\pm 0,3$ (1,8)	$\pm 0,3$ (1,8)	$\pm 0,4$ (1,9)
Signifikanz		<0,005	n.s.	n.s.	n.s.
fT4 MW [pmol/l]	18,9	18,4	18,4	17,4	17,4
SD (Median)	$\pm 4,4$ (17,9)	$\pm 3,7$ (18,0)	$\pm 3,2$ (17,4)	$\pm 2,9$ (2,0)	$\pm 2,5$ (1,8)
Signifikanz		n.s.	n.s.	<0,005	n.s.

In der Patientengruppe mit Kombinationsprophylaxe fand sich bei der Basisuntersuchung ein TSH von $1,1 \pm 0,4$ mU/l, bis drei Jahre postoperativ änderte sich der Spiegel nicht.

Es fand sich innerhalb der Untersuchungszeiträume keine statistisch signifikante Änderung des T3-Spiegels, nach drei Jahren erwies sich der Anstieg von $2,0 \pm 0,3$ mU/l auf $2,3 \pm 0,3$ mU/l jedoch als signifikant ($p < 0,01$). Hinsichtlich des fT4-Spiegels fand sich bei den Patienten nach einem halben Jahr ein hochsignifikanter Anstieg auf $21,3 \pm 2,4$ pmol/l von postoperativ $19,1 \pm 3,9$ pmol/l. Im darauffolgenden Halbjahr kam es zu einem weiteren statistisch signifikanten fT4-Anstieg auf $22,6 \pm 2,4$ pmol/l. Im weiteren Verlauf kam es zu keiner weiteren Änderung des SDV (Tab. 14). Verglichen mit dem Wert der Basisuntersuchung fand sich mit $21,9 \pm 1,6$ pmol/l nach drei Jahren eine hochsignifikante Zunahme des fT4-Spiegels.

Tab. 14: TSH, T3, fT4 (MW, SD, Median) im Verlauf, Kombinationsprophylaxe (Jodid + L-Thyroxin), n=25. Normalgroßes SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
TSH MW [mU/l]	1,1	1,0	1,0	0,9	1,0
SD (Median)	$\pm 0,4$ (1,0)	$\pm 0,4$ (1,0)	$\pm 0,4$ (1,1)	$\pm 0,4$ (0,9)	$\pm 0,3$ (0,9)
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
T3 MW [nmol/l]	2,0	2,0	2,2	2,2	2,3
SD (Median)	$\pm 0,3$ (2,0)	$\pm 0,4$ (1,9)	$\pm 0,4$ (2,3)	$\pm 0,4$ (2,3)	$\pm 0,3$ (2,5)
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
fT4 MW [pmol/l]	19,1	21,3	22,6	21,8	21,9
SD (Median)	$\pm 3,9$ (19,8)	$\pm 2,4$ (22,0)	$\pm 2,4$ (23,0)	$\pm 2,2$ (22,0)	$\pm 1,6$ (22,0)
Signifikanz		<0,005	<0,01	n.s.	n.s.

Beim Vergleich der Behandlungsgruppen unterscheiden sich die TSH-Spiegel ab sechs Monaten hochsignifikant, wobei in der Kombinationstherapiegruppe der Spiegel näher im Zielbereich (unterer Normbereich) liegt (Abb. 7, Tab. 15).

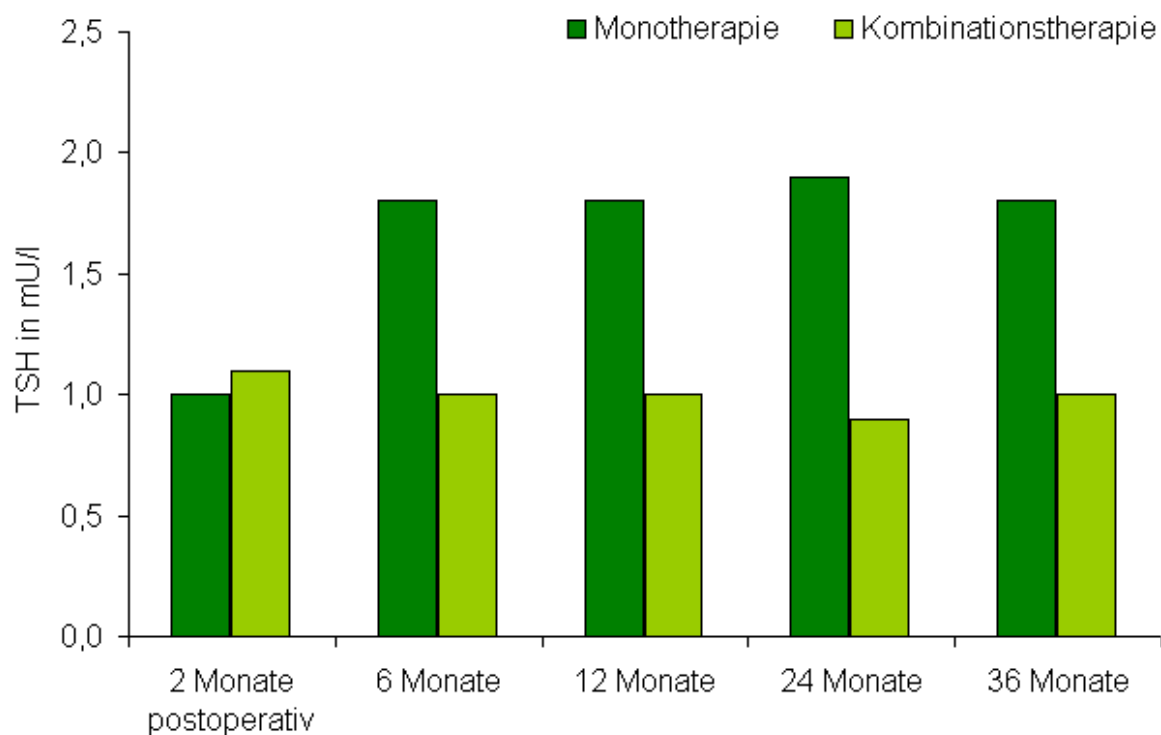


Abb. 7: TSH (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Normalgroßes SDV

Tab. 15: TSH (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Normalgroßes SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
TSH MW [mU/l]					
Jodid	1,0	1,8	1,8	1,9	1,8
Kombination	1,1	1,0	1,0	0,9	1,0
Signifikanz	n.s.	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005

Beim T3-Spiegel findet sich ab dem ersten postoperativen Jahr ein hochsignifikanter Unterschied mit höherem Durchschnittswert bei der Kombinationsprophylaxe (Abb. 8, Tab. 16).

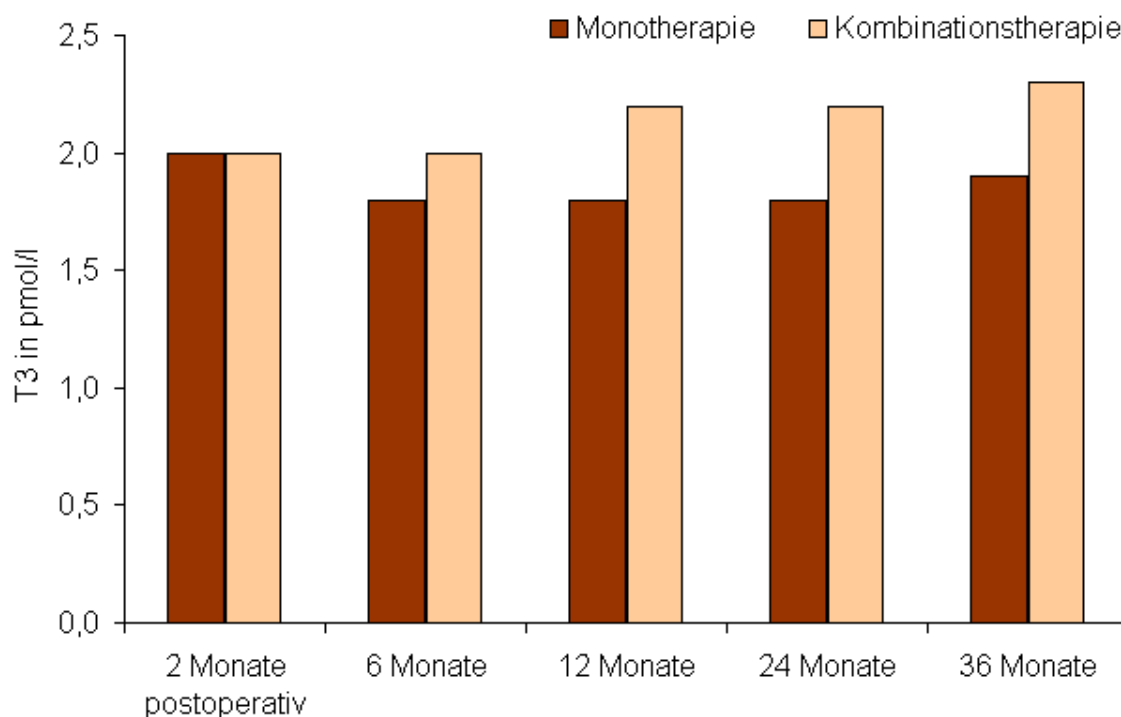


Abb. 8: T3 (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Normalgroßes SDV

Tab. 16: T3 (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Normalgroßes SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
T3 MW [nmol/l]					
Jodid	2,0	1,8	1,8	1,8	1,9
Kombination	2,0	2,0	2,2	2,2	2,3
Signifikanz	n.s.	n.s.	<0,005	<0,005	<0,005

Hinsichtlich des fT4-Wertes fand sich ebenfalls ab einem Jahr nach der Operation ein höherer Wert ($p < 0,005$) bei den Patienten, die zum Jodid zusätzlich L-Thyroxin erhielten (Abb. 9, Tab. 17).

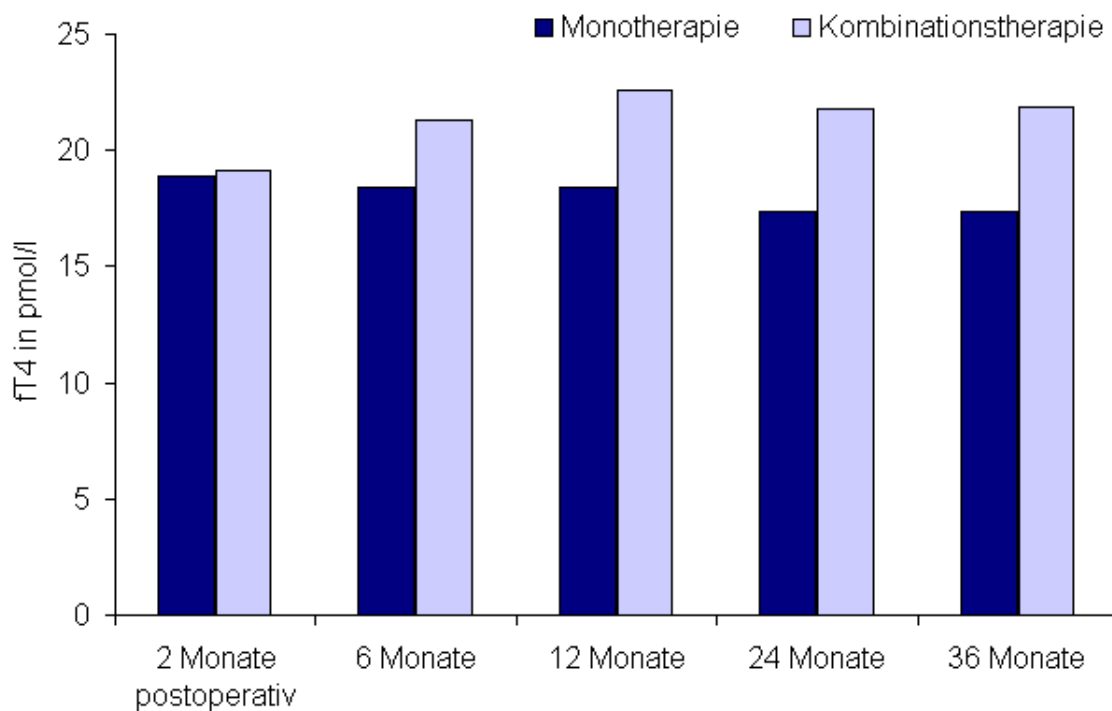


Abb. 9: fT4 (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Normalgroßes SDV

Tab. 17: fT4 (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Normalgroßes SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
fT4 MW [pmol/l]					
Jodid	18,9	18,4	18,4	17,4	17,4
Kombination	19,1	21,3	22,6	21,8	21,9
Signifikanz	n.s.	n.s.	<0,005	<0,005	<0,005

4.1.3. Knoten

Bei insgesamt sechs Frauen wurden bei der mit Jodid behandelten Gruppe im Beobachtungszeitraum sonografisch Rezidivknoten festgestellt. Die Schilddrüse einer Patientin wies nach einem Jahr einen Knoten auf, bei drei Patientinnen fand sich nach zwei Jahren ein Knoten und bei zwei weiteren Patientinnen konnte man nach drei Jahren einen Knoten feststellen. Die Größe der Knoten betrug zwischen 5 und 8 mm.

In der mit dem Kombinationspräparat behandelten Gruppe fand sich bei einem Mann nach einem Jahr ein 5 mm großer Rezidivknoten (7 mm nach drei Jahren). Auch bei einer Frau dieser Gruppe konnte nach zwei Jahren ein 8 mm großer Rezidivknoten nachgewiesen werden, der nach einem weiteren Jahr 7 mm im Durchmesser maß.

4.2. Kleines Schilddrüsenrestvolumen – (subklinische) Hypothyreose

4.2.1. Schilddrüsenvolumen

Bei Patienten mit L-Thyroxin-Monotherapie fand sich bei der Basisuntersuchung ein Volumen von $6,2 \pm 1,2$ ml. Sechs Monate postoperativ kam es zu einer geringfügigen Zunahme der Schilddrüsengröße um 5% auf $6,3 \pm 1,1$ ml. Nach einem Jahr betrug das Volumen $6,4 \pm 1,0$ ml, was einer Zunahme um 6% verglichen mit dem Ausgangswert entspricht. Nach einem weiteren Jahr kam es zu einer Abnahme des Restvolumens auf den Wert der Basisuntersuchung und nach insgesamt drei Jahren zu einer 2%igen Abnahme auf $6,1 \pm 1,2$ ml. Alle Veränderungen waren nicht signifikant (Tab. 18).

Tab. 18: SDV absolut (MW, SD, Median) und relativ zur Basisuntersuchung (%), Monoprophylaxe (L-Thyroxin), n=20. Kleines SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
SDV MW [ml]	6,2	6,3	6,4	6,2	6,1
SD (Median)	$\pm 1,2$ (6,6)	$\pm 1,1$ (6,0)	± 1 (6,0)	$\pm 1,3$ (6,0)	$\pm 1,2$ (6,1)
SDV-Änderung		5%	6%	1%	-2%
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Bei der mit einem Kombinationspräparat behandelten Patientengruppe fand sich ein postoperatives Volumen von $5,9 \pm 1,3$ ml. Nach sechs Monaten fand sich ein durchschnittliches Volumen von $5,8 \pm 1,1$ ml. Ein Jahr postoperativ hatte das Volumen statistisch hochsignifikant um 16% abgenommen und betrug $4,9 \pm 0,9$ ml. Nach einem weiteren Jahr fand sich ein statistisch nichtsignifikant verändertes Schilddrüsenrestvolumen von $4,6 \pm 0,5$ ml. Das entspricht einer Abnahme von 20% verglichen mit dem Wert der

Basisuntersuchung. Die Größe des Restgewebes änderte sich auch im dritten Jahr nicht signifikant.

Verglichen mit dem Wert der Basisuntersuchung blieb die absolute und relative Abnahme des SDV des ersten Jahres im weiteren Verlauf bestehen, zu einer weiteren Änderung des Volumens kam es jedoch nicht. Nach drei Jahren fand sich eine Abnahme um 18% (Tab. 19).

Tab. 19: SDV absolut (MW, SD, Median) und relativ zur Basisuntersuchung (%), Kombinationsprophylaxe (Jodid + L-Thyroxin), n=23. Kleines SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
SDV MW [ml]	5,9	5,8	4,9	4,6	4,6
SD (Median)	±1,3 (5,9)	±1,1 (5,5)	±0,9 (5,0)	±0,5 (4,5)	±0,5 (4,6)
SDV-Änderung		1%	-16%	-20%	-18%
Signifikanz		n.s.	<0,005	<0,005	<0,005

Im Vergleich beider Behandlungsgruppen findet sich ab einem Jahr nach der Schilddrüsenoperation ein hochsignifikant ($p < 0,005$) kleineres Schilddrüsenrestgewebe bei den Patienten, die mit einem Kombinationspräparat behandelt wurden (Abb. 10, Tab. 20).

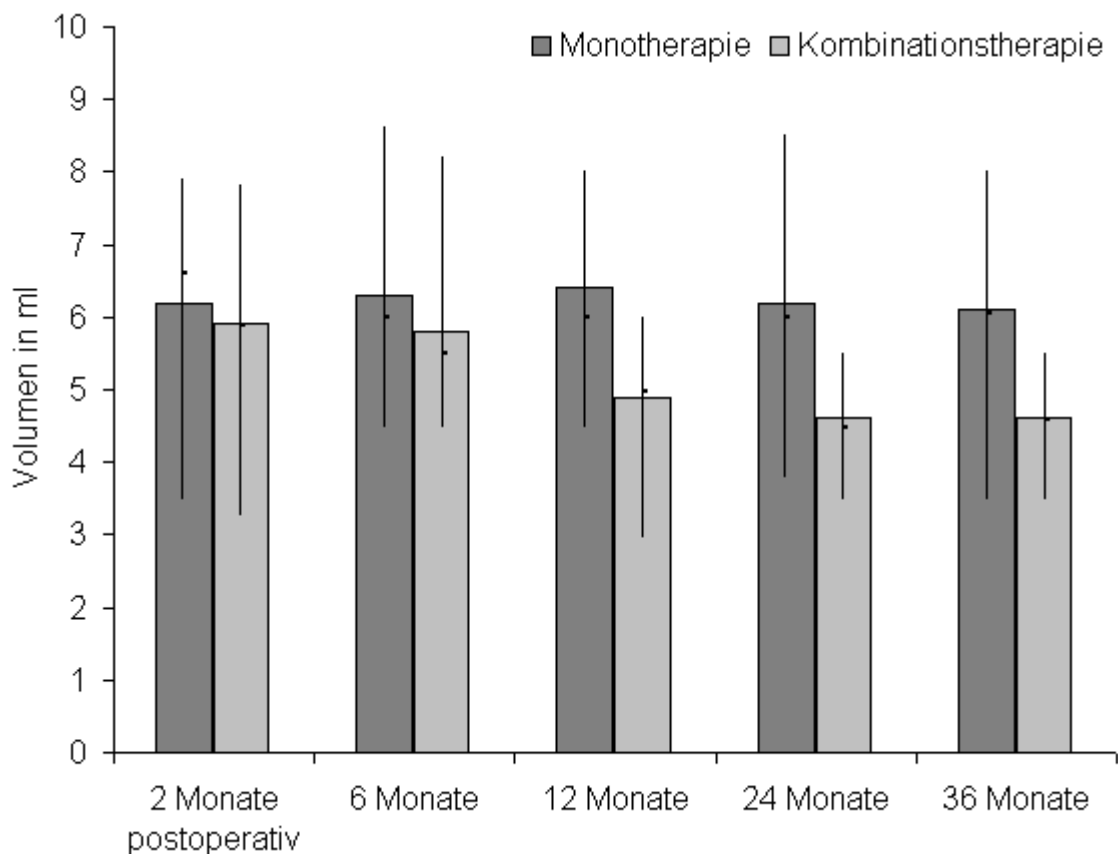


Abb. 10: SDV (MW, Median, max, min), Behandlungsgruppenvergleich. Kleines SDV.

Tab. 20: SDV (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Kleines SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
SDV MW [ml]					
L-Thyroxin	6,2	6,3	6,4	6,2	6,1
Kombination	5,9	5,8	4,9	4,6	4,6
Signifikanz	n.s.	n.s.	<0,005	<0,005	<0,005

Bei Unterteilung der Behandlungsgruppe nach dem Ausgangsvolumen fand sich unter L-Thyroxinprophylaxe ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der relativen SDV-Änderung lediglich ein Jahr postoperativ ($p < 0,01$). Bei den Patienten mit kleinerem Ausgangsvolumen (< 6 ml) kam es zu einem 19%igen Anstieg des SDV, während es bei den Patienten mit größerem

Ausgangsvolumen (6-8 ml) zu einer 2%igen Verkleinerung kam. Zu allen anderen Zeitpunkten fand sich kein Unterschied der relativen Volumenänderung (Abb. 11, Tab. 21).

In der Behandlungsgruppe mit Kombinationsprophylaxe fand sich bei den Patienten mit einem größeren Ausgangsvolumen mit 30% nach zwei Jahren eine hochsignifikant deutlichere Abnahme des SDV als bei den Patienten mit sehr kleinem Ausgangsvolumen. Auch nach drei Jahren fand sich diese hochsignifikante Volumenabnahme um 31% noch (Abb. 11, Tab. 22).

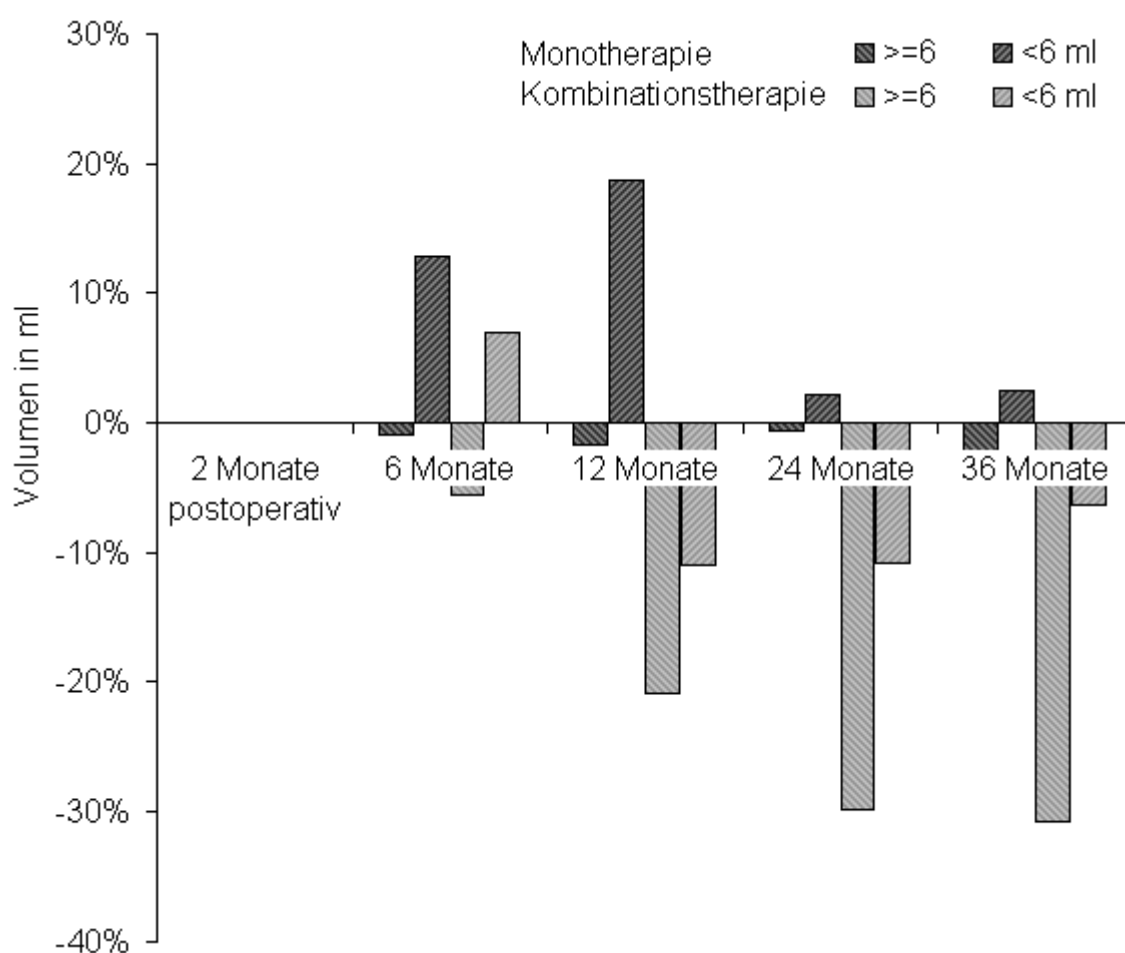


Abb. 11: SDV-Änderung relativ zur Basisuntersuchung. Vergleich hinsichtlich des Ausgangsvolumens und der Rezidivprophylaxe. Kleines SDV

Tab. 21: SDV (MW) und relativ zur Basisuntersuchung. Vergleich hinsichtlich des Ausgangsvolumens innerhalb der Behandlungsgruppe, Monoprophylaxe (L-Thyroxin). Kleines SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
SDV MW [ml]					
SDV ≥ 6	7,1	7,0	6,9	7,0	6,8
SDV < 6	4,9	5,4	5,7	4,9	5,0
SDV-Änderung					
SDV ≥ 6		-1%	-2%	-1%	-4%
SDV < 6		13%	19%	2%	2%
Signifikanz		n.s.	p<0,01	n.s.	n.s.

Tab. 22: SDV (MW) und relativ zur Basisuntersuchung. Vergleich hinsichtlich des Ausgangsvolumens innerhalb der Behandlungsgruppe, Kombinationsprophylaxe (Jodid + L-Thyroxin). Kleines SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
SDV MW [ml]					
SDV ≥ 6	7,0	6,6	5,5	4,8	4,7
SDV < 6	4,9	5,1	4,3	4,3	4,5
SDV-Änderung					
SDV ≥ 6		-6%	-21%	-30%	-31%
SDV < 6		7%	-11%	-11%	-6%
Signifikanz		n.s.	n.s.	p<0,005	p<0,005

Es fand sich in keiner der beiden Behandlungsgruppen ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied hinsichtlich des SDV (Abb. 12, Tab. 23).

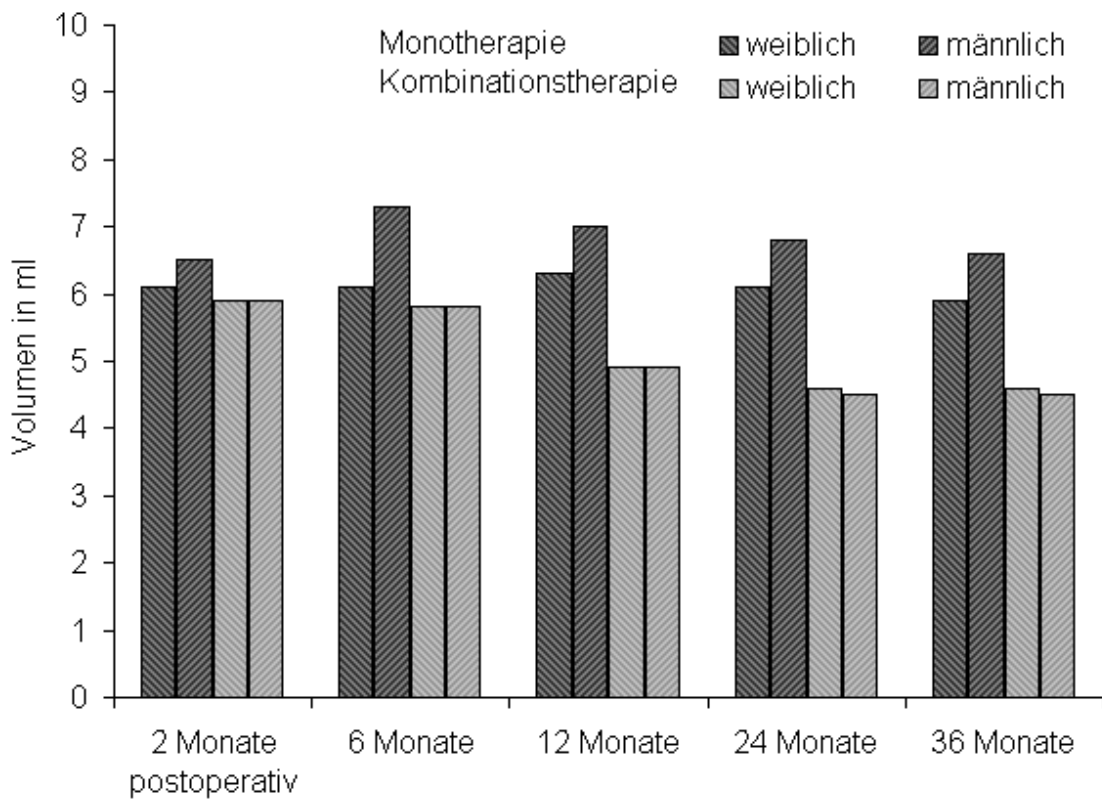


Abb. 12: SDV (MW), Vergleich hinsichtlich Geschlecht innerhalb der Behandlungsgruppen ($p > 0,05$). Kleines SDV

Tab. 23: SDV (MW), Vergleich hinsichtlich Geschlecht innerhalb der Behandlungsgruppen ($p > 0,05$). Kleines SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
SDV MW [ml]					
Monotherapie					
weiblich	6,1	6,1	6,3	6,1	5,9
männlich	6,5	7,3	7,0	6,8	6,6
SDV MW [ml]					
Kombination					
weiblich	5,9	5,8	4,9	4,6	4,6
männlich	5,9	5,8	4,9	4,5	4,5

Weder die Patienten der Behandlungsgruppe mit alleiniger L-Thyroxinprophylaxe noch die Patienten mit Kombinationsprophylaxe wiesen einen signifikanten Altersunterschied im Verlauf des SDV auf (Abb. 13, Tab. 24).

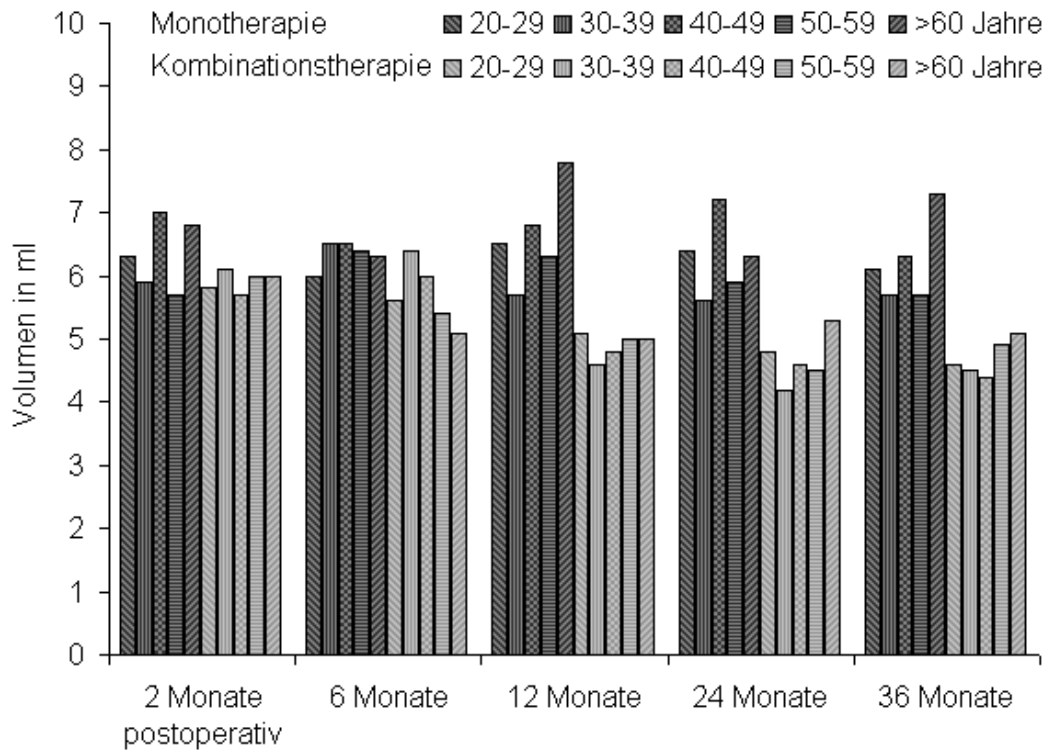


Abb. 13: SDV (MW), Vergleich hinsichtlich Alter innerhalb der Behandlungsgruppen ($p > 0,05$). Kleines SDV

Tab. 24: SDV (MW), Vergleich hinsichtlich Alter innerhalb der Behandlungsgruppen ($p > 0,05$). Kleines SDV

	n	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
SDV MW [ml]						
Monotherapie						
20-29 Jahre	5	6,3	6,0	6,5	6,4	6,1
30-39 Jahre	4	5,9	6,5	5,7	5,6	5,7
40-49 Jahre	3	7,0	6,5	6,8	7,2	6,3
50-59 Jahre	6	5,7	6,4	6,3	5,9	5,7
>60 Jahre	2	6,8	6,3	7,8	6,3	7,3
SDV MW [ml]						
Kombination						
20-29 Jahre	4	5,8	5,6	5,1	4,8	4,6
30-39 Jahre	5	6,1	6,4	4,6	4,2	4,5
40-49 Jahre	7	5,7	6,0	4,8	4,6	4,4
50-59 Jahre	6	6,0	5,4	5,0	4,5	4,9
>60 Jahre	1	6,0	5,1	5,0	5,3	5,1

4.2.2. TSH, T3, fT4

Die Gruppe der Patienten, die L-Thyroxin als Prophylaxe erhielten, hatte einen TSH-Spiegel von $1,4 \pm 0,7$ mU/l. Ziel der Substitutionstherapie war das Erreichen eines niedrig normalen TSH-Wertes. Nach sechs Monaten kam es zu einer statistisch hochsignifikanten Abnahme des Spiegels auf $1,1 \pm 0,5$ mU/l. Im weiteren Verlauf kam es zu keiner statistisch signifikanten Änderung. Im gesamten Beobachtungszeitraum unterschied sich der erreichte Wert von $1,1$ mU/l nur sechs und zwölf Monate postoperativ statistisch signifikant vom Ausgangswert, nach drei Jahren war die Änderung auf $1,1 \pm 0,6$ mU/l nicht statistisch signifikant.

Hinsichtlich des T3- und fT4-Wertes kam es zu keiner signifikanten Änderung innerhalb der drei Beobachtungsjahre (Tab. 25).

Tab. 25: TSH, T3, fT4 (MW, SD, Median) im Verlauf, Monoprophylaxe (L-Thyroxin), n=20. Kleines SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
TSH MW [mU/l]	1,4	1,1	1,1	1,1	1,1
SD (Median)	$\pm 0,7$ (1,4)	$\pm 0,5$ (1,2)	$\pm 0,5$ (1,2)	$\pm 0,7$ (1,5)	$\pm 0,6$ (1,2)
Signifikanz		<0,005	n.s.	n.s.	n.s.
T3 MW [nmol/l]	2,0	2,1	2,0	2,0	2,0
SD (Median)	$\pm 0,3$ (2,0)	$\pm 0,2$ (2,0)	$\pm 0,3$ (1,9)	$\pm 0,3$ (1,9)	$\pm 0,3$ (2,0)
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
fT4 MW [pmol/l]	18,7	20,4	19,8	19,4	18,2
SD (Median)	$\pm 4,2$ (18,1)	± 3 (20,0)	$\pm 2,9$ (19,5)	$\pm 3,1$ (18,4)	$\pm 2,9$ (17,5)
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Bei der mit der Kombinationstherapie behandelten Patientengruppe sank der TSH-Spiegel innerhalb der ersten sechs Monate signifikant von $1,4 \pm 0,6$ mU/l auf $0,9 \pm 0,3$ mU/l, in den weiteren Zeiträumen fand sich keine signifikante Änderung des TSH-Spiegels mehr, die Abnahme nach drei Jahren im Vergleich zum Ausgangswert blieb aber statistisch hochsignifikant.

Hinsichtlich des T3- und fT4-Wertes kam es zu keiner signifikanten Änderung innerhalb der drei Beobachtungsjahre (Tab. 26).

Tab. 26: TSH, T3, fT4 (MW, SD, Median) im Verlauf, Kombinationsprophylaxe (Jodid + L-Thyroxin), n=25. Kleines SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
TSH MW [mU/l]	1,4	0,9	1,0	0,9	0,9
SD (Median)	$\pm 0,6$ (1,2)	$\pm 0,3$ (0,9)	$\pm 0,5$ (1,0)	$\pm 0,5$ (0,9)	$\pm 0,5$ (1,0)
Signifikanz		<0,005	n.s.	n.s.	n.s.
T3 MW [nmol/l]	2,0	1,9	1,9	2,0	2,0
SD (Median)	$\pm 0,4$ (1,9)	$\pm 0,3$ (1,9)	$\pm 0,3$ (1,8)	$\pm 0,3$ (1,9)	$\pm 0,4$ (2,0)
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
fT4 MW [pmol/l]	18,5	18,9	19,1	18,4	18,9
SD (Median)	$\pm 4,7$ (19,0)	$\pm 4,6$ (19,3)	$\pm 4,0$ (18,3)	$\pm 3,7$ (17,5)	$\pm 3,5$ (19,0)
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Die beiden Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt hinsichtlich des TSH-, T3- und fT4-Wertes (Abb. 14, Tab. 27).

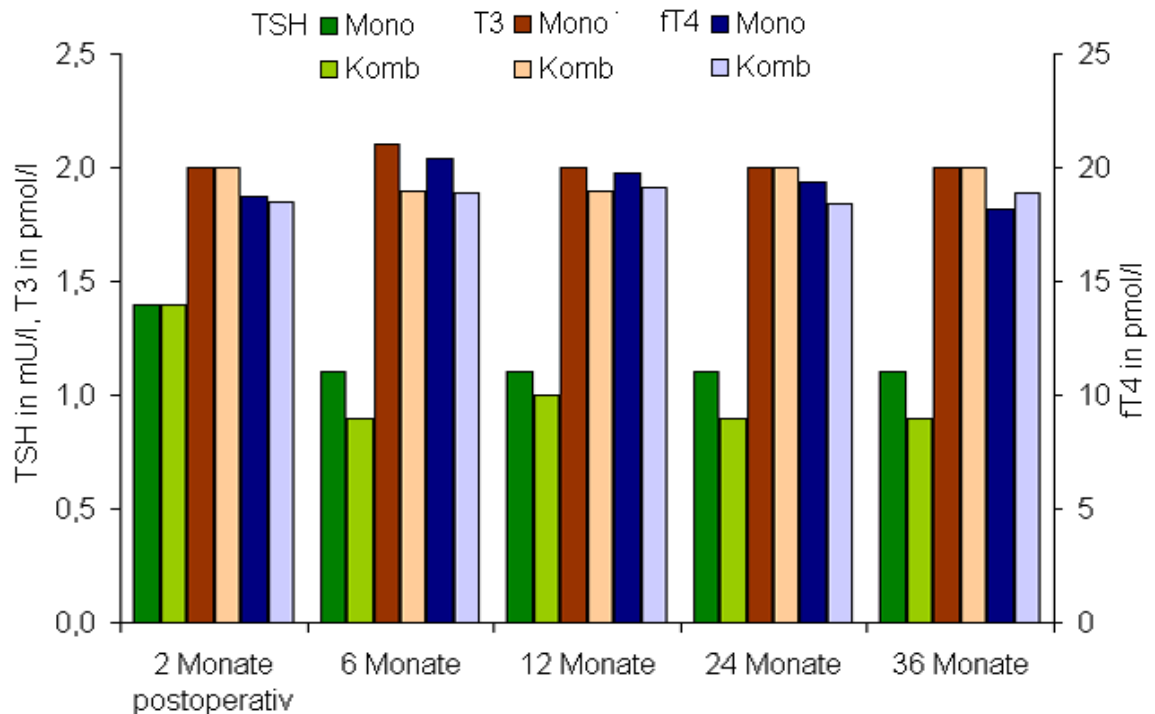


Abb. 14: TSH, T3, fT4 (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Kleines SDV

Tab. 27: TSH, T3, fT4 (MW), Behandlungsgruppenvergleich. Kleines SDV

	2 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
TSH MW [mU/l]					
L-Thyroxin	1,4	1,1	1,1	1,1	1,1
Kombination	1,4	0,9	1,0	0,9	0,9
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
T3 MW [nmol/l]					
L-Thyroxin	2,0	2,1	2,0	2,0	2,0
Kombination	2,0	1,9	1,9	2,0	2,0
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
fT4 MW [pmol/l]					
L-Thyroxin	18,7	20,4	19,8	19,4	18,2
Kombination	18,5	18,9	19,1	18,4	18,9
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

4.2.3. Knoten

In der L-Thyroxinprophylaxegruppe fand sich bei einem Mann nach einem Jahr ein Knoten (5 mm), nach drei Jahren wurde er mit 7 mm gemessen. Eine Frau wies nach zwei Jahren einen 6 mm großen Knoten auf, dessen Durchmesser nach einem weiteren Jahr 7 mm betrug.

Ebenso kam es bei einem Mann, der das Kombinationspräparat zur Strumaprophylaxe erhielt, nach zwei Jahren zu einem 8 mm großen Knoten (Durchmesser nach drei Jahren 9 mm). Ebenfalls eine Frau dieser Gruppe wies nach drei Jahren einen 5 mm großen Knoten auf.

5. Diskussion

Nach erfolgter Schilddrüsenoperation spricht man von Rezidiv, wenn im postoperativen Verlauf eine Vergrößerung des Schilddrüsenrestgewebes die Grenzwerte für eine normalgroße Schilddrüse überschreitet (53). Faktoren, die das Rezidivrisiko beeinflussen, sind vor allem das Weiterbestehen der Ursache für die Struma, das heißt in den meisten Fällen der Jodmangel, weiterhin das operative Vorgehen und die Erfahrungheit des Operateurs, die postoperative Nachsorge und Strumarezidivprophylaxe sowie eine familiäre Rezidivneigung (18). Die Notwendigkeit der medikamentösen Rezidivprophylaxe nach Schilddrüsenoperation im Jodmangelgebiet ist in der Literatur unumstritten.

In dieser Arbeit wurden retrospektiv Daten von Patienten untersucht, die in einem Jodmangelgebiet aufgrund einer Struma operiert wurden und im postoperativen Verlauf eine unterschiedliche Rezidivprophylaxe erhielten. Die Retrospektivität der Untersuchung muss kritisiert und in der folgenden Diskussion berücksichtigt werden. Die verschiedenen Prophylaxealternativen waren Monotherapien mit Jodid oder L-Thyroxin bzw. eine Kombinationstherapie. Es wurde analysiert, welche Prophylaxe bei welchen Patienten am effektivsten war und welche Einflussfaktoren bei der Auswahl der Prophylaxeart eine Rolle spielen könnten.

Die in der Literatur zu findenden Arbeiten zur Fragestellung der Rezidivprophylaxe (2, 3, 4, 5, 11, 19, 32, 33, 45, 51, 54, 57, 63, 69, 77, 82) sind größtenteils aufgrund von unterschiedlichem Studiendesign schwer vergleichbar. So unterscheiden sich die Patientenauswahl, Indikation zur Operation, Untersuchungsmethoden und vor allem die Beobachtungszeiträume. Die Erkenntnisse und Empfehlungen bei der Rezidivprophylaxe stützen sich neben den genannten Studien hauptsächlich auf Untersuchungen zu verschiedenen medikamentösen Therapiestrategien der endemischen Struma (u.a. 6, 16, 22, 28, 35, 39, 42, 43, 44, 64, 68, 70).

Ohne weiteres sind diese Erkenntnisse jedoch nicht übertragbar, da sich die Situation nach der Strumaoperation in vielen Punkten von der primären medikamentösen Strumatherapie unterscheidet. So kann es postoperativ zu Hypothyreosen kommen, die latent oder manifest bzw. passager oder permanent bestehen. Außerdem finden sich bei operativ behandelten Patienten oft andere Voraussetzungen bei Prophylaxebeginn als bei Patienten mit medikamentöser Strumatherapie. Sie sind oft älter und ein medikamentöser Behandlungsversuch erbrachte oft nicht den gewünschten Erfolg (51).

Die Forschungsergebnisse der letzten zwei Jahrzehnte führten zu der Erkenntnis, dass der intrathyreoidale Jodmangel einen wesentlich höheren Stellenwert in der Pathogenese des Schilddrüsenwachstums hat als vorher angenommen. Der Jodmangel wurde als Hauptfaktor für die Entstehung der Struma identifiziert. Durch die Erforschung von jodabhängigen Wachstumsfaktoren und Inhibitoren (Jodlipide) hat man einen weiteren Baustein im Verständnis der Pathogenese und damit einer möglichen ursächlichen Therapie gelegt. In der medikamentösen Strumatherapie hat sich in klinischen Studien die Kombinationstherapie mit Jodid und L-Thyroxin als effektiver erwiesen als die früher durchgeführte Monotherapie mit L-Thyroxin mit dem Ziel der TSH-Suppression. Aus diesem Grund wird bei der medikamentösen Strumatherapie heute die Kombinationstherapie empfohlen.

5.1. Schilddrüsenvolumen

5.1.1. Normalgroßes Schilddrüsenrestvolumen - Euthyreose

Schumm-Draeger und Mitarbeiter (69) untersuchten in einer prospektiven zweijährigen Studie 32 Patienten, die wegen einer Knotenstruma operiert wurden. Die Patienten erhielten in Abhängigkeit von der Funktion des Restgewebes eine Monotherapie mit 200 µg Jodid oder L-Thyroxin in TSH-angepaßter Dosis oder eine Kombinationstherapie. Patienten, die eine Monoprophylaxe mit Jodid erhielten, wiesen weder eine signifikante Änderung des SDV noch eine Änderung der Funktionsparameter auf. In der hier vorgelegten Analyse fand sich nach drei Jahren eine geringe, aber signifikante Zunahme des SDV bei den Patienten mit Jodidmonotherapie. Bei keinem Patient fand sich jedoch eine so ausgeprägte Vergrößerung des SDV, dass von einem Rezidiv im Sinne der oben genannten Definition gesprochen werden muss. Das mittlere postoperative SDV betrug bei den hier Untersuchten 11,2 ml, bei Schumm-Draeger und Mitarbeiter (69) dagegen 14,1 ml. Dieses möglicherweise nicht ausreichend große Restvolumen kann eine Erklärung für die Volumenzunahme bei unseren Patienten sein. Bei Wolfes et al (82) wird ein Volumen von 12 ml genannt, ab dem mit Euthyreose gerechnet werden kann und eine Jodidmonotherapie ausreichend zu sein scheint. Es wird jedoch konstatiert, dass der Graubereich, in dem nicht sicher vorherzusagen ist, ob eine Monotherapie ausreichend ist, relativ groß ist. Feldkamp und Mitarbeiter (20) empfehlen eine reine Jodidprophylaxe bei ausreichend großem Restvolumen. In einer anderen Arbeit gehen Feldkamp, Röher und Scherbaum (18) davon aus, dass ein Volumen von 8-10 ml ausreichend ist, wenn das vorliegende Restgewebe keine pathologischen Veränderungen aufweist. In den Leitlinien zur Therapie der benignen Struma (46) wird dieser Bereich mit 8-16 ml angegeben. In der hier vorgelegten Analyse kam es auch bei den Patienten mit relativ großem Restvolumen zu einer Vergrößerung der Schilddrüse und Anstieg des TSH-Spiegels unter reiner Jodidtherapie. Die relative Volumenzunahme war bei kleinerem Ausgangsvolumen größer, jedoch

bestand kein signifikanter Unterschied. Bei einem Volumen von <12 ml scheint daher eine Jodidmonotherapie nicht ausreichend zu sein.

Eine weitere Ursache für die in der hier vorgelegten Analyse gefundene Volumenzunahme bei Patienten mit Jodidmonotherapie könnte eine geringe Compliance sein. Der somit weiterbestehende Jodmangel führt zusammen mit einem höheren TSH-Spiegel dann zu einer erneuten Volumenzunahme. Da eine regelmäßige Kontrolle der Jodausscheidung im Urin bei den hier untersuchten Patienten nicht erfolgte, kann dies jedoch nur eine Vermutung sein.

Die Patienten, die bei Schumm-Draeger und Mitarbeitern (69) bei postoperativ vorliegender Euthyreose, also relativ großem Restvolumen, mit der Kombination aus Jodid und L-Thyroxin (150µg Jodid, 75µg L-Thyroxin) behandelt wurden, wiesen nach zwei Jahren eine signifikante Volumenabnahme auf. Diese Ergebnisse decken sich mit den Erkenntnissen der medikamentösen Strumatherapie trotz der oben genannten Unterschiede. Bei unseren Analysen fand sich ebenfalls eine signifikante Volumenabnahme unter Kombinationstherapie. Diese war unabhängig vom Ausgangsvolumen. Im Unterschied zu den mit Jodidmonotherapie behandelten Patienten kam es zu keinem Anstieg des durchschnittlichen TSH-Spiegels. Damit sind zwei bekannte Ursachen für ein Schilddrüsenwachstum, der Jodmangel und höhere TSH-Spiegel, ausgeschaltet.

Es herrscht weitgehend Übereinstimmung, dass die Größe des Schilddrüsenrestvolumens und damit die Funktion des Restgewebes über die Art der Prophylaxe entscheiden. Ausgehend von einem normalgroßen Schilddrüsenrestvolumen, bei dem eine reine Jodidmonotherapie ausreicht, kommt es bei abnehmendem Volumen zu einer zunehmend schlechteren Stoffwechsellage und es wird die zusätzliche Gabe von L-Thyroxin in Substitutionsdosis empfohlen. Eine exakte Bestimmung des Grenzvolumens scheint nicht möglich zu sein, dieser – obere – Graubereich scheint, wie oben diskutiert, zwischen 8 und 16 ml zu liegen. Aus unseren Daten schließend, würde die untere Grenze dieses Graubereiches etwas höher liegen.

Es lässt sich aus der bisher vorliegenden Datenlage nicht sicher sagen, ob eine Umstellung der Prophylaxe nach einem gewissen Zeitraum sinnvoll ist. Um Langzeitprognosen geben zu können, ist der Beobachtungszeitraum von drei Jahren zu kurz, weitere Untersuchungen nach 10-20 Jahren müssen diese Fragen beantworten (51, 82). Sinnvoll ist ein Auslassversuch der L-Thyroxin Medikation und Bestimmung der Schilddrüsenfunktion und ggf. die Umstellung auf reine Jodidprophylaxe bei den Patienten mit ausreichend großem Restvolumen wie es in den Leitlinien zur Therapie der benignen Struma empfohlen wird (46). Die Umstellung scheitert jedoch häufig an der Bereitschaft der Patienten und ist oft schwer in der Praxis umsetzbar (82). Feldkamp, Röher und Scherbaum (18) empfehlen ebenfalls die Umstellung auf reine Jodidprophylaxe bei ausreichend großem Restvolumen, sie geben den Zeitpunkt mit drei Monaten postoperativ an.

5.1.2. Kleines Schilddrüsenrestvolumen – (subklinische) Hypothyreose

Hinsichtlich der Effektivität von L-Thyroxin in der Rezidivprophylaxe nach Strumaoperation finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Es werden sowohl Vorteile der Hormontherapie als auch gleiche Rezidivraten beschrieben.

Einen Vorteil der Hormontherapie konnten Banchuin et al (2) finden. Sie untersuchten Patienten palpatorisch, die aufgrund einer Knotenstruma operiert wurden und fanden bei 22% (31/141) der Patienten ohne Prophylaxe ein Rezidiv, während nur bei 7% (5/73) der Patienten mit L-Thyroxin Prophylaxe ein Rezidiv auftrat. Wolfes und Mitarbeiter (82) analysierten nach sieben Jahren 235 Patienten, die wegen Jodmangelstruma operiert wurden. Das postoperative Zielvolumen lag zwischen 2 - 4 ml. Es fand sich bei den Patienten, die keine Prophylaxe erhielten fast eine Verdopplung des angestrebten Ausgangsvolumens. Dagegen kam es bei einer Monoprophylaxe

mit L-Thyroxin zu keiner Vergrößerung des SDV. In Abhängigkeit von der L-Thyroxindosis blieb das postoperative Volumen unverändert (1,1µg/kg/Tag) bzw. kam es zu einer Abnahme, ausgehend vom angestrebten Restvolumen (1,5µg/kg/Tag).

Hegedüs (33) konnte mit seiner Arbeitsgruppe keinen Vorteil der L-Thyroxintherapie nach Schilddrüsenoperation bezüglich der Rezidivraten finden. Die insgesamt 202 Patienten erhielten L-Thyroxin oder keine Prophylaxe, in ersterer Gruppe war die Rezidivrate 21% und bei den Patienten ohne Prophylaxe 35%. Rezidiv wurde in dieser Studie mit Überschreiten des normalen SDV definiert, welches 9,6 ml - 27,6 ml betrug. Es wurde konstatiert, dass eine L-Thyroxinprophylaxe keinen signifikanten Vorteil gegenüber keiner Prophylaxe erbringt. Die Untersuchung zeigte außerdem, dass sich bei den Patienten mit Rezidivprophylaxe, die ein Rezidiv bekamen, die TSH-Spiegel nicht unterschieden. Somit schlossen die Autoren, dass TSH nicht der Hauptfaktor für ein postoperatives Schilddrüsenwachstum dieser Patienten war. Schon zeitiger zeigte Hegedüs (32), dass sich keine großen Unterschiede hinsichtlich der SDV-Änderung unter L-Thyroxinprophylaxe (Median 18 ml → 16 ml) oder keiner Prophylaxe (Median 20 ml → 17 ml) fanden. Da die Patienten relativ große Restvolumina aufwiesen, stützt dies die Meinung, dass Patienten mit größerem Restvolumen weniger von einer L-Thyroxinprophylaxe als evtl. von einer Jodprophylaxe profitieren. Die generelle Aussage, dass die Hormonmonotherapie keinen Prophylaxeeffekt hat, kann aus den Daten nicht geschlossen werden.

Bei postoperativ kleinem Restvolumen bzw. subklinischer oder klinischer Hypothyreose verglichen Schumm-Draeger und Mitarbeiter (69) die Rezidivprophylaxe mittels L-Thyroxin Monotherapie und Kombinationstherapie. Eine TSH-adaptierte Monotherapie mit L-Thyroxin führte nach zwei Jahren zu einem signifikanten Anstieg des Schilddrüsenrestvolumens, während es bei den Patienten mit Kombinationstherapie zu einer Abnahme des SDV kam. In der hier vorliegenden Analyse wiesen die Patienten mit Monotherapie keine Volumenänderung auf, dagegen fand sich ebenfalls eine signifikante Verminderung des SDV bei den Patienten mit Kombinationstherapie. Auch bei

den Patientengruppen mit kleinem postoperativem Restvolumen, also mit postoperativer Hypothyreose unterschied sich das postoperative SDV zwischen Schumm-Draeger et al (69) mit 7,5 ml und unseren Patienten mit 6,0 ml. Der fehlende Jodanteil bei Monotherapie hat deshalb vermutlich bei unseren Patienten einen geringeren Einfluss auf das Volumen. Eine interessante Untersuchung veröffentlichten Carella et al (11). In einem Gebiet mit moderatem Jodmangel untersuchten sie 139 Patienten ein Jahr nach Operation wegen einer Struma hinsichtlich des SDV. Alle Patienten erhielten in dem Jahr L-Thyroxin in einer Dosis von 1,5µg/kg/Tag, wobei eine TSH-abhängige Anpassung der Dosis erfolgte, Zielbereich war ein TSH-Spiegel innerhalb der unteren zwei Drittel des Normbereiches. 69 Patienten erhielten zusätzlich Jod in Form von jodiertem Salz. Der Median des postoperativen Volumens betrug bei den Patienten mit Monotherapie 3,5 ml (0,4 - 13,9 ml) und 4,6 ml (0,5 - 12,7 ml) bei den Patienten, die zusätzlich Jod erhielten. Innerhalb des Beobachtungsjahres kam es unter Monotherapie zu einer Volumenabnahme von 10,2% (-89,4 - +85,0%) und es fanden sich in dieser Gruppe signifikant mehr Patienten mit einer SDV-Zunahme (22/60) als in der Gruppe mit ‚Kombinationstherapie‘ (9/66). In dieser Gruppe kam es zu einer Volumenabnahme von 39,7% (-87,0 - +91,2%). Der Unterschied der Volumenabnahme war signifikant. Die Autoren schließen daraus, dass sich eine zusätzliche postoperative Gabe von Jod positiv auf das Schilddrüsenrestvolumen auswirkt. Außerdem fanden sie, dass die Effektivität der Monotherapie mit L-Thyroxin mit Zunahme des postoperativen Restvolumens abnimmt und durch die zusätzliche Gabe von Jod diese Abhängigkeit aufgehoben wird. Das zeigt, dass bei zunehmendem Restvolumen der intrathyreoidale Jodmangel an Bedeutung für das Schilddrüsenwachstum gewinnt. Bei unserer Analyse war die relative Volumenabnahme unter Kombinationstherapie bei den Patienten signifikant größer, die ein etwas größeres postoperatives Ausgangsvolumen aufwiesen. Bei den mit Monotherapie behandelten Patienten fand sich keine Abhängigkeit der relativen Volumenänderung vom postoperativen Ausgangsvolumen. Wolfes und Mitarbeiter (82) fanden bei ihren Patienten mit einem postoperativ

angestrebten SDV von 2-4 ml nach sieben Jahren eine Abnahme des Restvolumens unter Monotherapie, während unter Kombinationstherapie keine signifikante Änderung zu verzeichnen war. Ein Vergleich der Ergebnisse ist aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume nicht richtig möglich und wäre nach sieben Jahren wünschenswert. Die hier diskutierten Untersuchungen unterstützten aber die Annahme, dass Patienten mit einem kleinen Schilddrüsenrestvolumen weniger bzw. nicht mehr von einer Jodzufuhr profitieren. Auch Olbricht und Mitarbeiter (54) schließen aus ihren Ergebnissen, dass erst ab einem ausreichend großem Restvolumen eine Jodsubstitution sinnvoll ist, sie geben dieses mit >5 ml an.

Die oben diskutierte Abnahme des SDV bei den Patienten mit Kombinationstherapie kann somit nicht durch einen TSH-Einfluß zustande kommen, sondern die zusätzliche Jodversorgung dürfte die Hauptursache für den Unterschied sein. Der von Wolfes, Thermann, Mariß, Höner und Emrich (82) diskutierte Hauptmechanismus über den Rückkopplungsmechanismus kann damit nicht unterstützt werden. Bei den hier untersuchten Patienten kann trotz fehlender Bestimmung der Jodausscheidung von einer besseren Kontrolle der Compliance ausgegangen werden, da die TSH-Spiegel durch die Therapie im Zielbereich lagen.

Im Gegensatz zu der Untersuchung von Schumm-Draeger (69) fanden sich bei uns keine Hinweise, dass Patienten mit kleinem SDV innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei fehlender Jodsubstitution mit einer Zunahme des SDV reagieren. Eine Ursache dafür könnte in dem unterschiedlichen postoperativen Ausgangsvolumen liegen. Mit $6,0 \pm 1,2$ ml lag es bei den hier untersuchten Patienten deutlich unter dem mittleren Volumen von $7,5 \pm 0,8$ ml bei Schumm-Draeger et al (69). Ob dies ein Ausdruck des Jodmangels unter L-Thyroxin Monotherapie bei ausreichend großem Restvolumen schon in den ersten zwei Jahren nach der Operation ist, ist schwer zu sagen.

Bei Negele und Spelsberg (51) fand sich im ersten postoperativen Jahr eine Volumenabnahme. Sie behandelten 43 bzw. 39 Patienten nach subtotaler bilateraler Strumaresektion mit $100 \mu\text{g}$ L-Thyroxin bzw. einer Kombination mit zusätzlich $200 \mu\text{g}$ Jodid. Die beschriebene Volumenabnahme war bei ihnen

jedoch unabhängig von der Prophylaxe gleich groß bei Patienten mit Monotherapie und Kombinationstherapie. Sie führen diese Volumenabnahme auf den von Pickardt und Scriba (56) beschriebenen Rückgang der operativen Veränderungen sowie die zunehmende Bindegewebsvermehrung und Kontraktion des Gewebes zurück. Durch die hier vorgelegten Daten und in anderen Untersuchungen (69) kann diese Theorie der therapieunabhängigen postoperativen Volumenabnahme nicht bestätigt werden. Die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen jedoch deutlich, dass sich die relevanteste Volumenabnahme jeweils zwischen sechs und zwölf Monaten nach der Operation fand. Somit könnte die differenzierte Rezidivprophylaxe in diesem Zeitraum eine größere Rolle spielen als im weiteren Verlauf. Den langfristigen Therapieerfolg über 10 - 20 Jahre müssen jedoch auch hier Langzeitstudien untersuchen.

5.1.3. Schilddrüsenvolumen und Patientenalter

Die Struktur der Schilddrüse verändert sich mit dem Alter zunehmend, bei längerem Bestehen einer Struma kommt es unter Jodmangel zu einer Zunahme der Heterogenität der Schilddrüse hinsichtlich Morphologie und Funktion (17, 24, 26). In einer neueren Veröffentlichung konnten Völzke et al (76) ebenfalls zeigen, dass es im Alter zu einer Zunahme morphologischer Veränderungen kommt. Die 3941 Teilnehmer der Untersuchung hatten keine oder keine bekannte Schilddrüsenerkrankung und wurden auf das Vorliegen einer solchen untersucht. Dabei fanden sich bei jeweils mindestens doppelt so viel Untersuchten im Alter von 60 - 70 Jahren pathologische Sonografiebefunde wie Struma, inhomogene Gewebestruktur und knotige Veränderungen verglichen mit der Altersgruppe 20 - 30 Jahre (Tab. 2). Durch das zunehmende Vorliegen von regressiven Veränderungen im Alter wird die medikamentöse Strumatherapie bei älteren Patienten häufig in Frage gestellt (23). Dagegen konnten Feldkamp et al (20) bei älteren Patienten mit einem Durchschnittsalter

von 53 Jahren eine durchschnittlich Volumenabnahme um 1% sowohl unter Jodid als auch L-Thyroxin konstatieren. Auch bei Blümel (6) kam es sowohl bei jüngeren (<30 Jahre) als auch älteren Patienten (>30 Jahre) zu einer Abnahme des SDV unter medikamentöser Therapie.

Der Ausgangspunkt der Patienten der hier vorgestellten Untersuchung unterscheidet sich jedoch deutlich von den oben genannten Untersuchungen. Ziel der operativen Therapie ist das Belassen von normalem Schilddrüsengewebe, das möglichst keine oder wenige knotige oder regressive Veränderungen beinhaltet. Es konnten bei der Datenanalyse keine Unterschiede in den verschiedenen Altersgruppen gefunden werden. In allen Altersgruppen kam es unter Jodidmonotherapie zu einer geringen Volumenzunahme, unter L-Thyroxintherapie zu keiner Größenveränderung und unter Kombinationstherapie zu einer Abnahme des SDV. Ob ein altersunabhängiger Therapieeffekt vorliegt kann aufgrund der geringen Patientenzahlen jedoch nicht sicher geschlossen werden, es finden sich aber keine Hinweise in den vorgelegten Daten, die für eine Altersabhängigkeit sprechen.

5.1.4. Schilddrüsenvolumen und Geschlecht

Schilddrüsenerkrankungen kommen bei Frauen signifikant öfter vor als bei Männern (55). Auch bei den hier vorgelegten Daten fand sich ein deutlicher Unterschied hinsichtlich des Geschlechts. Es fanden sich ca. 4-5mal mehr Frauen. Bei den Patienten mit normal großem Restvolumen kam es unter Kombinationstherapie zu einer geringeren Volumenabnahme. Bei Patienten mit kleinem postoperativen SDV kam es bei Männern, die mit Monotherapie behandelt wurden, bis ein Jahr nach Operation zunächst zu einer ausgeprägteren Vergrößerung der Schilddrüse und im weiteren Verlauf wiesen sie ein fortbestehendes größeres Volumen auf. Die genannten Unterschiede

waren jedoch nicht signifikant und erlauben aufgrund der geringen Patientenzahlen keine allgemeinen Schlussfolgerungen.

5.2. TSH, T3, fT4

Viele Jahre wurde davon ausgegangen, dass ein erhöhter TSH-Spiegel Hauptursache für das Schilddrüsenwachstum ist. Daraus ergab sich die Schlussfolgerung, dass das Therapieziel in einem niedrigen, supprimiertem TSH-Spiegel lag. Die Forschungen der letzten zwei Jahrzehnte haben jedoch gezeigt, dass TSH zwar einen Einfluss auf das Wachstum hat, der Hauptfaktor jedoch der intrathyreoidale Jodmangel ist. Somit fehlt dem Therapieprinzip der TSH-Suppression bei Struma und Rezidivstruma die theoretische Grundlage und im Gegensatz zu den früher angestrebten supprimierten TSH-Werten ist heute bei der Behandlung mit L-Thyroxin, als Mono- oder Kombinationstherapie, ein niedrig normaler TSH-Spiegel das Ziel.

Bei den Patienten der Gruppe mit großem postoperativem SDV die mit Jodidmonotherapie behandelt wurden, kam es zu einem Anstieg des TSH-Spiegels, der sich zwar weiterhin im Normbereich befand aber deutlich über dem niedrig normalen Zielwert lag. Eine Veränderung der peripheren Schilddrüsenhormone konnte nicht gefunden werden, jedoch zeigte sich ein fT4-Abfall als statistischer Trend. Bei dieser Patientengruppe kam es ebenfalls zu einer Zunahme des SDV, sodass man davon ausgehen kann, dass sich ein niedrig normaler TSH-Spiegel positiv im Sinne einer Rezidivprophylaxe auf das SDV auswirkt, dies jedoch mit reiner Jodprophylaxe nicht erreicht werden kann und ein gewisser TSH-Einfluss auf das SDV besteht. Bei der Untersuchung von Schumm-Draeger und Mitarbeitern (69) kam es unter Jodidmonotherapie weder zu einer Änderung des SDV noch zu einer Änderung der Schilddrüsenfunktionsparameter bei jedoch signifikantem Anstieg der Jodausscheidung im Urin. Eine mögliche Erklärung für die Volumenzunahme

bei den in der hier vorgelegten Arbeit untersuchten Patienten kann eine eingeschränkte Compliance sein. Der damit verbundene weiterbestehende Jodmangel wäre somit als Ursache für die Volumenzunahme zu sehen. Aufgrund der nicht regelmäßig erfolgten Untersuchung der Jodausscheidung im Urin kann über die Compliance jedoch keine sichere Aussage gemacht werden. Die nicht regelmäßig erfolgte Kontrolle der Jodausscheidung im Urin und die dadurch in der vorgelegten Analyse nicht mögliche Auswertung dieses Parameters muss als ein weiterer Kritikpunkt gesehen werden.

Bei den Patienten mit Kombinationstherapie fanden sich sowohl bei unseren Patienten als auch bei Schumm-Draeger et al (69) am Ende des Beobachtungszeitraumes keine Änderungen der TSH-Spiegel, es kam im Unterschied zu den mit Jodidmonotherapie behandelten Patienten zu keinem Anstieg des durchschnittlichen TSH-Spiegels. Durch die Kombinationsprophylaxe sind die Ursachen für ein Schilddrüsenwachstum, sowohl der Jodmangel und der höhere TSH-Spiegel, ausgeschaltet. Im Gegensatz zu Schumm-Draeger et al (69) kam es durch die L-Thyroxin Therapie bei den hier untersuchten Patienten zu einem leichten T3 und fT4 Anstieg.

Nur bei einer Patientin fanden sich fT4-Werte leicht oberhalb des Normbereiches, die TSH-Spiegel bei dieser Patientin waren im Zielbereich. Bei 2 Patienten fand sich einmalig im Beobachtungszeitraum ein erniedrigter TSH-Spiegel.

Eine Aussage über die Compliance kann ebenfalls nicht sicher gemacht werden, jedoch kann davon ausgegangen werden, dass die unter Prophylaxe fortbestehenden niedrigen TSH-Spiegel durch regelmäßige Einnahme von L-Thyroxin verursacht sind.

Bei Patienten mit kleinem postoperativen SDV fanden sich im Beobachtungszeitraum keine Unterschiede bei den Funktionsparametern bezüglich der Behandlungsgruppen. Die Patienten wiesen sowohl unter L-Thyroxin-Monotherapie als auch unter Kombinationstherapie entsprechend

dem Therapieziel eine euthyreote Stoffwechsellage mit niedrig normalem TSH-Wert auf, der nach sechs Monaten nachweisbar abnahm und im weiteren Beobachtungszeitraum unverändert war. Bei Schumm-Draeger et al (69) fanden sich vergleichbare Ergebnisse. Negele und Spelsberg (51) fanden ebenfalls keine Unterschiede bei den Behandlungsgruppen hinsichtlich des TSH-Spiegels im ersten postoperativen Jahr. Auch bei ihnen kam es nach Therapiebeginn zunächst zu einem Abfall des TSH-Spiegels und im weiteren Verlauf zu keiner Änderung. Die bei diesen Patienten unter Kombinationstherapie beobachtete Abnahme des SDV kann nicht durch die fehlende TSH-Stimulation verursacht werden, da es unter L-Thyroxin-Monotherapie ebenfalls zu einem TSH-Abfall kam, das SDV jedoch unverändert blieb. Die zusätzliche Jodversorgung muss die Hauptursache für diesen Unterschied sein. Der unter anderem von Wolfes und Mitarbeitern (82) diskutierte Hauptmechanismus des TSH für das Schilddrüsenwachstum kann somit auch mit den hier vorgelegten Daten widerlegt werden.

Unter L-Thyroxintherapie, sowohl als Mono- als auch Kombinationstherapie, besteht die Gefahr einer Überdosierung, die zu einer iatrogenen Hyperthyreose führen kann. Eine Hyperthyreose wiederum erhöht das Risiko für Folgeerkrankungen. So fanden Sawin und seine Mitarbeiter (66) bei Patienten die älter als 60 Jahre sind und ein erniedrigtes TSH aufweisen ein 3,1-fach erhöhtes Risiko innerhalb von 10 Jahren an Vorhofflimmern zu erkranken. In einer Untersuchung zur Qualität der L-Thyroxintherapie in allgemeinärztlichen und internistischen Praxen in Deutschland fanden Schumm-Draeger et al (71) bei 23548 Patienten nur in 40,7% der Patienten einen TSH-Wert im empfohlenen unteren Normbereich (0,3-1,2 mU/l). 18,2% der Patienten wiesen hyperthyreote TSH-Werte, d.h. unter 0,3 mU/l auf. Grussendorf et al untersuchen derzeit in einer multizentrischen Studie unterschiedliche medikamentöse Therapien der Knotenstruma. Endergebnisse liegen noch nicht vor, bei ersten veröffentlichten Analysen (29) fanden sich bei 23% der initial mit einer fixen L-Thyroxindosis behandelten Patienten ein TSH <0,2 mU/l. Nach erfolgter Dosisanpassung verringerte sich dieser Anteil auf 11%. Die Autoren konstatieren, dass dies eine akzeptable Verteilung ist, die Ergebnisse

unterstreichen jedoch die Wichtigkeit von Kontrolluntersuchungen unter L-Thyroxintherapie. Hollowell et al (37) untersuchten eine Gesamtgruppe von 17353 Personen u.a. hinsichtlich TSH und fT4. Von den 820 Personen, die bekannte Schilddrüsenerkrankungen oder medikamentöse Schilddrüsentherapie angaben, wiesen 18,3% eine Hyperthyreose auf (10,9% subklinisch). Aus der Gruppe der 16533 nicht bekannt erkrankten Personen wurde eine Referenzgruppe gebildet, indem man die Personen ausschloss, die Risikofaktoren für Schilddrüsenfunktionsstörungen (Gravidität, Behandlung mit Östrogenen, Androgenen oder Lithium), positive Antikörper (Tg-Ak oder TPO-Ak) oder Schilddrüsenfunktionsstörungen aufwiesen. Referenzgruppe und die Gruppe der nicht bekannt erkrankten Personen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Prävalenz von erniedrigten TSH-Werten, die Prävalenz in der Gesamtgruppe war jedoch deutlich höher und wird durch die Gruppe der Personen mit bekannten Schilddrüsenerkrankungen oder deren Therapie verursacht. Eine mögliche Ursache für diese Ergebnisse sehen die Autoren in einer eventuellen inadäquaten Therapie. Bei den in der hier vorgelegten Arbeit untersuchten Patienten wiesen in der Gruppe mit Kombinationsprophylaxe 2 Patienten Funktionsparameter mit Hyperthyreose auf, die am Ende des Beobachtungszeitraumes noch subklinisch war. Bei 2 weiteren Patienten fand sich eine subklinische Hyperthyreose am Ende des Beobachtungszeitraumes. In der Gruppe mit L-Thyroxin-Monotherapie fand sich während des Untersuchungszeitraumes bei einer Patientin eine Hyperthyreose die nach 3 Jahren nicht mehr nachweisbar war. Weitere 4 Patienten wiesen eine subklinische Hyperthyreose auf, bei 3 dieser Patienten fand sich diese auch nach 3 Jahren. Bei allen 9 Patienten mit erniedrigtem TSH während des Untersuchungszeitraumes wurde die initiale L-Thyroxindosis innerhalb der dreijährigen Beobachtungszeit erhöht.

Bei den untersuchten Patienten kann trotz fehlender Bestimmung der Jodausscheidung von einer besseren Kontrolle der Compliance ausgegangen werden, da die TSH-Spiegel durch die Therapie im Zielbereich lagen.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen außerdem, dass der L-Thyroxinanteil im Kombinationspräparat die gleiche Wirkung, gemessen am TSH-Spiegel, zeigt wie das Monopräparat. Daraus lässt sich schließen, dass es keine unterschiedliche Bioverfügbarkeit des L-Thyroxinanteils im Kombinationspräparat gegenüber dem Monopräparat gibt. Dies konnten auch Förster et al (21) in ihrer kontrollierten Doppelblindstudie zeigen. Sie randomisierten 48 Patienten und behandelten mit 150 µg L-Thyroxin bzw. 150 µg L-Thyroxin und 150 µg Jodid. In beiden Gruppen fand sich nach sechs Tagen ein signifikanter Abfall des TSH, ein Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht. Unterschiedliche Füllsubstanzen mit anderen galenischen Eigenschaften können die Bioverfügbarkeit beeinflussen (4, 78). Um diesen Einfluss so gering wie möglich zu halten, kamen bei der Studie Präparate vom gleichen Hersteller zum Einsatz.

5.3. Knoten

Wahl und Mitarbeiter (77) untersuchten 254 Patienten, die wegen einer Struma nodosa operiert wurden. Sowohl postoperativ als auch ein Jahr nach Operation konnten in ca. 5% der Fälle Knoten nachgewiesen werden. Dabei wurden bei einem größeren Teil der Patienten die knotigen Veränderungen, die im Ultraschall beschrieben wurden, bei der Operation ‚übersehen‘. Es wurde konstatiert, dass der Ultraschall somit eine höhere Sensitivität aufweist, knotige Schilddrüsenveränderungen aufzuweisen, als die intraoperative Identifizierung der Knoten durch den Operateur. Kirsch (41) gibt in seiner Arbeit einen Variationskoeffizienten von 6% bei der Bestimmung des Kurzachsendurchmessers von Schilddrüsenknoten an, im Vergleich dazu sind die Variationskoeffizienten bei Bestimmung des Volumens von Schilddrüsen bzw. von Schilddrüsenknoten mit 10% bzw. 20% deutlich höher.

Die hier vorgelegten Daten zeigen, dass sich bei zwei der sechs Frauen, bei denen sich unter Jodidmonotherapie Knoten in der Schilddrüse fanden,

gleichzeitig ein relativ hoher TSH-Spiegel bei relativ niedrigem fT4 fand. In der gleichen Behandlungsgruppe fanden sich jedoch auch Patientinnen in der gleichen Altersgruppe mit vergleichbar hohem TSH-Spiegel, die im Beobachtungszeitraum keine Knoten aufwiesen. Die vier Patientinnen mit niedrigerem TSH-Spiegel unterschieden sich hinsichtlich der Funktionsparameter und des SDV nicht von den Patienten ohne Knoten. Es fand sich kein Hinweis, dass die Patienten mit Knoten eine größeres SDV im Beobachtungszeitraum hatten als die Patienten ohne Knoten, es kam sogar bei einer Patientin mit Knoten zu einer Abnahme des SDV.

Auch bei den Patienten mit Kombinationstherapie bei normalgroßem Schilddrüsenrestvolumen fand sich kein Unterschied hinsichtlich Volumen und Schilddrüsenfunktionsparametern.

Bei den Patienten mit kleinem postoperativem SDV, die im Beobachtungszeitraum Knoten aufwiesen, fanden sich keine Auffälligkeiten hinsichtlich SDV, Funktionsparametern oder Alter. Es fiel aber auf, dass in jeweils jeder Behandlungsgruppe trotz der geringen Patientenzahl ein Mann einen Knoten aufwies.

Im Gegensatz zu der oben erwähnten Untersuchung wiesen die Patienten der hier vorgestellten Analyse sowohl prä- als auch postoperativ keine knotigen Schilddrüsenveränderungen auf. Aufgrund der hohen Sensitivität der Ultraschalluntersuchung kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die im Beobachtungszeitraum aufgetretenen Knoten weder prä- noch postoperativ bestanden und sich neu entwickelten. Vor allem bei älteren Patienten können diese Knoten sicher zu einem Teil aus degenerativ verändertem Schilddrüsenengewebe resultieren, das zum Operationszeitpunkt noch keine manifesten Knoten aufwies. Inwieweit bei den jüngeren Patienten und Männern andere Schilddrüsenerkrankungen eine Ursache für Knoten sind, lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht sagen.

6. Schlussfolgerung

Aus den genannten Ergebnissen kann konstatiert werden, dass es in der dreijährigen Beobachtungszeit weder unter Monotherapie noch unter Kombinationstherapie zu einem Rezidiv gekommen ist. Beide Therapieformen sind somit effektiv hinsichtlich einer Strumarezidivprophylaxe.

Beim Einsatz der Kombinationstherapie von Jodid und L-Thyroxin kommt es sowohl in der Patientengruppe mit normalem postoperativen Restvolumen als auch bei den Patienten mit kleinem Restvolumen zu einer Volumenabnahme innerhalb des Beobachtungszeitraumes.

Der Jodeinfluss auf den zeitlichen Verlauf des SDV nimmt mit Abnahme des postoperativen Schilddrüsenrestvolumens ab. Aufgrund der oben diskutierten Sachverhalte kann davon ausgegangen werden, dass bei ausreichend großem Schilddrüsenrestvolumen die Jodidmonotherapie eine effektive Rezidivprophylaxe darstellt. Ab welchem SDV eine Monotherapie nicht mehr ausreichend ist und es bereits innerhalb der ersten postoperativen Jahre zu einer Zunahme des Volumens kommt kann nicht sicher gesagt werden, der Graubereich ist relativ groß. Bei einem Volumen von weniger als 12 ml scheint die Kombinationstherapie sicherer zu sein.

Bei kleinem SDV nach der Operation führt die Monotherapie mit L-Thyroxin zu keiner Volumenänderung und verhindert somit ein Strumarezidiv. Die relative Volumenabnahme unter Kombinationstherapie ist abhängig vom postoperativen Restvolumen und bei einem Restvolumen <6 ml geringer.

Inwieweit die genannten Volumenabnahmen unter Kombinationstherapie einen Langzeitvorteil hinsichtlich des Auftretens von Strumarezidiven bedeuten kann aus der hier vorgelegten Arbeit nicht geschlossen werden. Hierzu sind Langzeituntersuchungen nach z.B. 10, 15 und 20 Jahren notwendig.

Sowohl unter Monotherapie als auch unter Kombinationstherapie fanden sich keine geschlechts- und altersspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Einflusses auf die Effektivität der verschiedenen Rezidivprophylaxeformen. Sichere Aussagen sind jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich.

Eine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktionsparameter hin zum empfohlenen niedrignormalen Bereich ist durch Jodidmonotherapie nicht möglich. Sowohl freie Hormone als auch TSH finden sich zwar weiterhin im Normbereich, jedoch der angestrebte niedrignormale TSH-Spiegel wird nicht erreicht. Inwieweit dies langfristig ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Rezidiven bedeutet können nur Langzeitstudien zeigen.

Niedrig normale TSH-Zielwerte sind sowohl mit Kombinationstherapie als auch mit alleiniger L-Thyroxintherapie erreichbar. Es finden sich keine Hinweise für eine unterschiedliche Verfügbarkeit von L-Thyroxin im Kombinationspräparat im Vergleich zum Monopräparat.

Eine regelmäßige Therapiekontrolle unter L-Thyroxintherapie ist erforderlich, um inadäquate Behandlungen, insbesondere iatrogene (subklinische) hyperthyreote Zustände, zu erkennen.

Es kommt zu keinem gehäufteren Auftreten von Schilddrüsenknoten im postoperativen Verlauf bei einer der Behandlungsformen.

7. Zusammenfassung

In Deutschland werden jedes Jahr ca. 100000 Patienten wegen einer Struma operiert. Hauptursache der Struma ist der Jodmangel, der erst in diesem Jahrhundert erstmals in Deutschland überwunden werden konnte. Um ein Rezidiv zu vermeiden, muss eine Rezidivprophylaxe erfolgen, die entweder mit Jodid, L-Thyroxin oder einer Kombination erfolgt.

Um die Effektivität der verschiedenen Prophylaxeformen und eventuelle Vor- bzw. Nachteile aufzudecken, wurden in der vorgelegten Arbeit retrospektiv 93 Patienten analysiert, die aufgrund einer euthyreoten Struma operiert wurden. Die Patienten erhielten entsprechend den Routinen an der behandelnden Einrichtung in den ersten zwei postoperativen Monaten eine L-Thyroxinbehandlung, und nach zwei Monaten wurde im Rahmen einer Basisuntersuchung eine medikamentöse, volumenabhängige Rezidivprophylaxe in Form einer Monotherapie (Jodid 200 µg oder L-Thyroxin 75-125 µg) bzw. eine Kombinationstherapie aus Jodid und L-Thyroxin begonnen. Es wurden Patienten untersucht, bei denen Kontrolluntersuchungen nach 6, 12, 24 und 36 Monaten vorlagen. Bei den Kontrolluntersuchungen wurden Schilddrüsenvolumen, TSH, T3, fT4 und das sonografisch kontrollierte Vorhandensein von Knoten im Restgewebe dokumentiert.

In der Analyse wurde untersucht, ob es Vorteile der Kombinationsprophylaxe gegenüber der Monotherapie mit Jodid oder L-Thyroxin hinsichtlich der postoperativen Volumenänderung des Schilddrüsenrestgewebes gegeben hat. Weiterhin wurde untersucht, ob die Größe des postoperativen Restvolumens, das Patientenalter und das Geschlecht einen Einfluss auf die Volumenänderung hatten, ob sich Unterschiede hinsichtlich der Schilddrüsenfunktionsparameter bei den verschiedenen Prophylaxeformen fanden und ob das Auftreten von Knoten im Restgewebe prophylaxeabhängig war.

Es kann konstatiert werden, dass es unter beiden Prophylaxeformen zu keinem Rezidiv im dreijährigen Beobachtungszeitraum kam. Bei Kombinationstherapie

kommt es zu einer Volumenabnahme. Ausgenommen davon sind jedoch die Patienten mit sehr kleinem Schilddrüsenrestvolumen. Der Einfluss von Jodid auf den zeitlichen Verlauf des postoperativen SDV nimmt mit der Größe des Volumens ab, bei sehr kleinem Restvolumen hat Jodid keinen Einfluss mehr. Der Graubereich, in dem die Kombinationstherapie hinsichtlich des Volumenverlaufes einen Vorteil gegenüber der jeweiligen Monotherapie zeigt, ist relativ groß und unscharf. Zwischen einem postoperativen Restvolumen von 6 ml und 12 ml scheint eine Kombinationsprophylaxe den Monotherapien überlegen zu sein. Eine Kontrolle der Schilddrüsenfunktionsparameter ist nur durch einen L-Thyroxinanteil in der Prophylaxebehandlung möglich. Die in der Analyse vorgelegten Ergebnisse untersuchen nur die ersten drei postoperativen Jahre, Aussagen über den Langzeitverlauf des SDV können daraus nicht abgeleitet werden. Dies müssen Langzeituntersuchungen nach zum Beispiel 10, 15 und 20 Jahren zeigen.

8. Literaturverzeichnis

- 1 Als C, Minder C, Willems D, Van Thi HV, Gerber H, Bourdoux P: Quantification of urinary iodine: a need for revised thresholds. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 1181-1188
- 2 Banchuin C, Panpimarnmas S: Effect of post-operative thyroid hormone therapy on the recurrence of benign thyroid nodules. A study in Thai patients. *J Med Assoc Thai* 1997; 80: 715-719
- 3 Basili G, Biagini C, Manetti A, Martini F, Biliotti G: Risk of recurrence following partial thyroidectomy for benign lesions. Report of 58 patients 15-25 years after surgery. *Minerva Chir* 2000; 58: 321-329
- 4 Benvenga S, Bartolone L, Squadrito S, Lo-Giudice F, Trimarchi F: Delayed intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid* 1995; 5: 249-253
- 5 Bistrup C, Nielsen JD, Gregersen G, Franch P: Preventive effect of levothyroxine in patients operated for non-toxic goitre. A randomized trial of one hundred patients with nine years follow-up. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 323-327
- 6 Blümel C: Zur medikamentösen Therapie der Iodmangelstruma: Vergleich der Wirksamkeit von 200 µg Iodid pro Tag, 500 µg Iodid pro Tag sowie der Kombination von 100 µg Iodid und 100 µg Levothyroxin pro Tag. Dissertation 1999
- 7 Bourdoux P: Evaluation of the iodine intake: problems of the iodine/creatinine ratio-comparison with iodine excretion and daily fluctuations of iodine concentration. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 17-20
- 8 Bray GA: Increased sensitivity of the thyroid in iodine-depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. *J Clin Invest* 1996; 47: 1640-1647
- 9 Bröcker M, de Buhr I, Papageorgiou G, Schatz H, Derwahl M: Expression of apoptosis-related proteins in thyroid tumors and thyroid carcinoma cell lines. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 20-23

- 10 Böhling KJ, Schaff J, Bertram H, Hansen R, Müller C, Wäscher C, Heinze T, Dudenhausen JW: Iodversorgung in der Schwangerschaft - eine aktuelle Bestandsaufnahme in Berlin. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2003: 12-16
- 11 Carella C, Mazziotti G, Rotondi M, Del Buono A, Zito G, Sorvillo F, Manganello G, Santini L, Amato G: Iodized salt improves the effectiveness of L-thyroxine therapy after surgery for nontoxic goitre: a prospective and randomized study. *Clinical Endocrinology* 2002; 57: 507-513
- 12 Delange F: Endemic cretinism. in: Braverman LE, Utiger RD (editors). *The thyroid. A fundamental and clinical text*. Lippincott, Philadelphia 2000: 743-754
- 13 Delange FM: Iodine Deficiency in Europe anno 2002. Hennemann G, Krenning EP (Herausgeber): *Thyroid*. International Merck KGaA, Darmstadt, Germany 2002; 5
- 14 Delong GR: Observations on the neurology of endemic cretinism. in: Delong GR, Robbins J, Condliffe PG (editors). *Iodine and the brain*. Plenum Press. New York 1989: 231ff
- 15 Derwahl M, Studer H: Nodular goiter and goiter nodules: Where iodine deficiency falls short of explaining the facts. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001: 250-260
- 16 Einkenkel D, Bauch KH, Benker G: Die Behandlung der juvenilen Struma mit Levothyroxin oder Jodid im Spiegel der sonografischen Grauwertanalyse. in: Röher H.D., Weinheimer B.: *Schilddrüse 1991. Therapie der Struma*. 10. Konferenz über die menschliche Schilddrüse. Walter de Gruyter, Berlin-New York 1992: 417-422
- 17 Emrich D, Karkavitsas N, Schürnbrand P, Schreivogel I, Schicha H, Dirks H: Influence of increasing iodine intake on thyroid function in euthyroid and hyperthyroid states. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1236-1241

- 18 Feldkamp J, Röher HD, Scherbaum WA: Rezidivprophylaxe und medikamentöse Therapiestrategien nach Operation an der Schilddrüse. Deutsches Ärzteblatt 1998; 95
- 19 Feldkamp J, Scherbaum WA: Substitution therapy after surgery for autonomous adenomas. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998; 106: 85-87
- 20 Feldkamp J, Seppel T, Becker A, Klisch A, Schlaghecke R, Goretzki PE, Röher HD. Iodide or L-Thyroxine to prevent recurrent goiter in an iodine-deficient area: prospective sonographic study. World J Surg 1997; 21: 10-14
- 21 Förster G, Hansen C, Mörsch F, Al-Hakim K, Beyer J, Kahaly G: Bioäquivalenz eines Kombinationspräparates aus Levothyroxin und Iodid im Vergleich zum Monopräparat Levothyroxin: Eine kontrollierte Doppelblindstudie zur Bioverfügbarkeit. Medizinische Klinik Urban & Vogel, München 1998; 93: 395-400
- 22 Förster G, Krummenauer F, Hansen C, Beyer J, Kahaly G: Individuell dosiertes Levothyroxin mit 150 mg Jodid versus 100 mg Levothyroxin kombiniert mit 100 mg Jodid. Dtsch Med Wschr 1998; 123: 685-689
- 23 Gärtner R: Ätiopathogenese und Therapie der Iodmangelstruma. Z Ärztl Fortbild 1995; 89: 27-31
- 24 Gärtner R: Jod zur Therapie.. in: Röher H.D., Weinheimer B.: Schilddrüse 1991. Therapie der Struma. 10. Konferenz über die menschliche Schilddrüse. 1992: 24-29
- 25 Gärtner R, Dugrillon A: Vom Iodmangel zur Struma. Pathophysiologie der Iodmangelstruma. Internist 1998; 39: 566-573
- 26 Gerber H, Peter HJ, Asmis L, Studer H: Pathophysiologie der Knotenstruma. Grundlagen für das therapeutische Vorgehen.. in: Röher H.D., Weinheimer B.: Schilddrüse 1991. Therapie der Struma. 10. Konferenz über die menschliche Schilddrüse. 1992: 125-132
- 27 Goretzki PE, Witte J, Röher HD: Chirurgie der gutartigen Struma. Klinikarzt 1994; 23: 3-7

- 28 Grussendorf M: Therapie der euthyreoten Jodmangelstruma. Wirksamkeit der Kombination aus L-Thyroxin und 150 µg Jodid im Vergleich zu Mono-L-Thyroxin.. Med Klinik 1996; 91: 489-493
- 29 Grussendorf M, Vaupel R, Reiners C, Wegscheider K, LISA-Studiengruppe: Die LISA-Studie - ein randomisierte, doppelblinde, vierarmige, plazebokontrollierte, multizentrische Studie an 1000 Patienten über die medikamentöse Therapie der Struma in Deutschland. Studiendesign und erste Ergebnisse zur Machbarkeit.. Med Klinik 2005; 100: 542-546
- 30 Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpusch U, Stubbe P, Friedrich HJ, Wood WG, Scriba PC: Goitre epidemiology. Thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. Acta Endocr (Kbh.) 1986; 112: 494-501
- 31 Hampel R, Kühlberg T, Klein K, Jerichow JU, Pichmann EG: Strumaprävalenz in Deutschland größer als bisher angenommen. Med Klinik 1995; 90: 324-329
- 32 Hegedüs L, Moholm-Hansen J, Veiergang D, Kastrup E: Does prophylactic thyroxine treatment after operation for non-toxic goitre influence thyroid size? Br Med J 1987; 294: 801-803
- 33 Hegedüs L, Nygaard B, Mølholm Hansen J: Is Routine Thyroxine Treatment to Hinder Postoperative Recurrence of Nontoxic Goiter Justified? J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 756-760
- 34 Hintze G, Köbberling J: Iodine vs thyroxine. A changing concept of therapy in endemic goiter? Klin Wochenschr 1987; 65: 583-589
- 35 Hintze G, Köbberling J: Treatment of iodine deficiency goiter with iodine, levothyroxine or a combination of both. Thyroidology 1992; 4: 37-40
- 36 Hofbauer LC, Rafferzeder M, Janssen OE: Insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid expression in porcine thyroid follicles is regulated by thyrotropin and iodide. Europ J Endocrinol 1995; 132: 605-610

- 37 Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE: Serum TSH, T4 and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol and Metab* 2002; 87: 489-499
- 38 Horster FA: Zum Stand der Strumatherapie. *Klinikerarzt* 1994; 6/23: 225
- 39 Hotze A, Bockisch A, Briele E: Therapie der Jodmangelstruma mit Levothyroxin und einer Kombination aus Jodid und Levothyroxin. *Nuc Compact* 1989; 20: 166-170
- 40 Jockenhöfel F, Olbricht T: Fragen und Antworten zur Epidemiologie und Ätiologie der Struma. *Inn Med* 1993; 48: 565-574
- 41 Kirsch M: Strumawachstum; Größenentwicklung und funktionelle Relevanz von autonomen Schilddrüsenknoten. Dissertation 2000
- 42 Klemenz B, Förster G, Wieler H: Studie zur Kombinationstherapie der endemischen Struma mit zwei unterschiedlichen Thyroxin/Iodkombinationen. *Nuklearmedizin* 1998; 37: 101-106
- 43 Koutras DA, Karaiskos KS, Piperigos GD: Treatment of endemic goitre with iodine and thyroid hormones, alone or in combination. *Endocrinol Exp* 1986; 20: 57-65
- 44 Kreißl M, Tiemann M, Hänscheid H, Rendl J, Reiners C: Vergleich der Wirksamkeit zweier verschieden dosierter Levothyroxin-Iodid-Kombinationen in der Therapie der euthyreoten diffusen Struma. *Dtsch med Wochenschr* 2001: 227-231
- 45 Kulacoglu H, Dener C, Ziraman I, Kama NA: Thyroxine prophylaxis after bilateral subtotal thyroidectomy for multinodular goiter. *Endocr J* 2000; 47: 349-352
- 46 Leitlinien zur Therapie der benignen Struma. *Grundlagen der Chirurgie G 80, Beilage zu: Mitteilungen der Dt.Ges.f.Chirurgie Stuttgart* 1998; 27
- 47 Meng W: Deutschland - ein Iodmangelgebiet. *Deutsches Ärzteblatt* 1994; 91: A1366-1370
- 48 Meng W: Die Krankheiten der Schilddrüse: Grundlagen, Klinik, Praxis. Urban & Fischer, Jena 1999

- 49 Meng W, Schindler A: Epidemiologie und Prophylaxe des Iodmangels in Deutschland. in: Reiners C., Weinheimer B. (Herausgeber): Schilddrüse 1997: Iod und Schilddrüse Walter de Gruyter, Berlin-New York 1998: 8-21
- 50 Meng W, Scriba PC: Iodversorgung in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt 2002; 99: B2185-B2189
- 51 Negele T, Spelsberg F: Levothyroxin oder die Kombination aus Iod und Levothyroxin als Prophylaxe der Rezidivstruma im Iodmangelgebiet. in: Reiners C., Weinheimer B. (Herausgeber): Schilddrüse 1997: Iod und Schilddrüse Walter de Gruyter, Berlin-New York 1998: 103-123
- 52 Neubert A, Manz F, Remer T: Iodmonitoring bei Kindern: Iod-Kreatinin Quotient vs Iodkonzentration im Urin. in: Reiners C., Weinheimer B. (Herausgeber): Schilddrüse 1997: Iod und Schilddrüse 1998: 181-188
- 53 Olbricht T: Schilddrüsenultraschall. Nucl Med 1995; 18: 79-86
- 54 Olbricht T, Reinhardt W, Lederbogen S, Reinwein D: Strategie der postoperativen Rezidivprophylaxe bei euthyreoten Strumen: Verbesserung der Ergebnisse durch kombinierte Levothyroxin- und Iodidgabe. Klin Wochenschr 1991; 66: 286
- 55 Pfannenstiel P, Hotze LA, Saller B: Schilddrüsenerkrankungen: Diagnose und Therapie. Berliner Medizinische Verlagsanstalt, Berlin 1999
- 56 Pickardt CR, Scriba PC: Was erwartet der Internist vom Chirurgen bei Operation gutartiger Schilddrüsenerkrankungen? Chirurg 1991; 2: 157-161
- 57 Pimpl W, Rieger R, Waclawiczek HW, Boeckl O: Aktuelle Aspekte in der Strumarezidivprophylaxe. Zent BI Chir 1989; 114: 593-596
- 58 Pisarev MA, Chazenbalk GD, Valsecchi RM, Burton G, Krawiec L, Monteagudo E, Juvenal GJ, Boado RJ, Chester HA: Thyroid autoregulation. Inhibition of Goiter growth and of cyclic AMP formation in rat thyroid by iodinated derivatives of arachidonic acid. J Endocrinol Invest 1988; 11: 669-674

- 59 Pisarev MA, Krawiec I, Juvenal GJ, Bocanera LV, Pregliasco LB, Sartorio G, Chester HA: Studies on the goiter inhibiting action of iodolactones. *Eur J Pharmacol* 1994; 258: 33-37
- 60 Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM: Prevalence of thyroid disorders in the working population in Germany: Ultrasonography screening in 96278 unselected employees. *Thyroid* 2004; 14: 926-932
- 61 Rendl R, Saller B: Methodische und klinische Aspekte der Iodbestimmung. in: Reiners C., Weinheimer B. (Herausgeber): *Schilddrüse 1997: Iod und Schilddrüse* Walter de Gruyter, Berlin-New York 1998: 50-60
- 62 Roth C, Meller J, Bobrzik S, Thal H, Becker W, Kulenkampff D, Lakomek M, Zappel H: Die Iodversorgung von Neugeborenen: Vergleich der Iodaufnahme und Iodausscheidung von Mutter und Kind. *Dtsch med Wochenschr* 2001: 321-325
- 63 Rzepka AH, Cissewski K, Olbricht T, Reinwein D: Effectiveness of prophylactic therapy on goiter recurrence in an area with low iodine intake – a sonographic follow-up study. *Clin Invest* 1994; 72: 967-970
- 64 Saller B (Zusammenstellung), Esser I, Horn K, Jockenhövel F, Klett M, Köbberling J, Moll C, Mühlen A, Raue F, Schober O, Schürmeyer Th, Schuppert F, Mann K: Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Empfehlung zur Qualitätssicherung, Teil I - Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen. *Internist* 1997; 38: 177-185
- 65 Saller B, Hoermann R, Ritter MM, Morell R, Kreisig T, Mann K: Course of thyroid iodine concentration during treatment of euthyroid goiter with iodine and a combination of iodine and L-thyroxine. *Acta Endocrinol* 1991; 125: 662-667
- 66 Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB: Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-1252
- 67 Schicha H: Die Rezidivstruma. *Med Welt* 1990; 41: 525-533

- 68 Schindler A: Beobachtungsstudie mit 75 µg Levothyroxin und 150 µg Jod (Thyronajod®). in: Konsens bei Prophylaxe und Therapie der Jodmangelstruma. Verlagsbeilage zu Med Welt 1990; 11: 2-3
- 69 Schumm-Draeger PM, Encke A, Usadel KH: Optimale Rezidivprophylaxe der Iodmangelstruma nach Schilddrüsenoperation. Eine prospektive klinische Studie. Internist 2003; 44: 420-432
- 70 Schumm-Draeger PM, Grünwald F: Iodmangelstruma: Aspekte der Kombinationstherapie. Deutsches Ärzteblatt 2003; 100: A-528 / B-452 / C-427
- 71 Schumm-Draeger PM, Vaupel R, Wegscheider K: Papillon 3: Unzureichende Umsetzung der Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung von Patienten mit Jodmangelstruma in deutschen Praxen. Med Welt 2006; 57: 224-227
- 72 Scriba, PC, Gärtner R: Risiken der Jodprophylaxe? Dtsch med Wschr 2000; 125: 671-675
- 73 Scriba PC, Schwartz FW, Walter U: Prävention in der ärztlichen Versorgung- Potenziale, Wirksamkeit und Umsetzung. Dtsch med Wochenschr 2001: A1013-A1014
- 74 Smeds S, Wollman SH: 3H-Thymidine labelling of endothelial cells in thyroid arteries, vein and lymphatics during thyroid stimulation. Lab Invest 1983; 48: 285-291
- 75 Studer H, Derwahl M: Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia - A changing concept: A review focused on the thyroid gland. Endocr Rev 1995; 16: 411-426
- 76 Völzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W: The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. Thyroid. 2003; 13: 803-810
- 77 Wahl RA, Khan O, Labus M, Pfannenstiel P: Nachsorge nach chirurgischer Therapie. in: Röher H.D., Weinheimer B.: Schilddrüse 1991. Therapie der Struma. 10. Konferenz über die menschliche Schilddrüse. Walter de Gruyter, Berlin-New York 1992: 287-301

- 78 Wenzel KW, Mehrlander U: Wirksamkeitsunterschiede von Levothyroxin-Präparaten.. Dtsch Med Wochenschr 1987; 113: 53-58
- 79 Willgerodt H, Keller E, Stach B: Epidemiologie, Prophylaxe und Therapie des Iodmangels - Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter. in: Reiners C., Weinheimer B. (Herausgeber): Schilddrüse 1997: Iod und Schilddrüse 1998: 147-152
- 80 WHO, UNICEF, ICCIDD: Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. WHO publ. WHO/NHD 2001; 1: 1-107
- 81 WHO, UNICEF, ICCIDD: Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt iodization. WHO publ. WHO/NUT 1994; 6: 1-55
- 82 Wolfes G, Thermann M, Mariß P, Höner O, Emrich D: Ausgedehnte Resektion von Iodmangelstrumen und Rezidivprophylaxe - Ergebnisse nach 7 Jahren. Viszeralchirurgie 2002; 37: 360-364

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname: Volkmar, Jens
Geburtsdatum: 28.03.1972
Geburtsort: Plauen
Wohnort: Mora, Dalarna, Schweden
Familienstand: ledig

Schulbildung

1978 - 1988 Polytechnische Oberschule, Plauen
1988 - 1990 Erweiterte Oberschule, Plauen
Allgemeine Hochschulreife - Abitur

Zivildienst

1990-1991 Vogtlandklinikum Plauen, Pflegedienst

Hochschulbildung

1991-1998 Studium der Humanmedizin, Universität Leipzig
1994-1995 Doppelstudium - Wirtschaftsinformatik, Universität Leipzig
1997-1998 Praktisches Jahr (Innere Medizin; Diagnostische Radiologie, Nuklearmedizin, Strahlentherapie; Traumatologie, Allgemeine und Transplantationschirurgie)
Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Staatsexamen

Beruf

1998-2000 AIP, Innere Abteilung Paracelsusklinik Schöneck
2000-2002 Produktmanager, Siemens Medical Solutions / Health Services / Clinical Systems
2002- Assistenzarzt, Innere Medizin, Lasarett Mora, Schweden

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. W. Meng widme ich diese Arbeit. Er ermöglichte mir dankenswerterweise durch die Überlassung des Themas und interessanter Hinweise die Beschäftigung mit dem Thema.

Herrn PD Dr. med. H. Wallaschofski danke ich sehr für Weiterführung der Betreuung und die zusätzlichen Ideen und Hinweise.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die Geduld und Toleranz während der Beschäftigung mit dem Thema.